

MARCO SCHAUDT

NATUR- UND WIRKSTOFFSYNTHESE:

(+)-Astrophylline

durch Ringumlagerungsmetathese

Potentielle makrocyclische Metalloproteaseinhibitoren

durch RCM

genehmigte Dissertation

Technische Universität Berlin 2003

D 83

NATUR- UND WIRKSTOFFSYNTHESE:
(+)-Astrophylline durch Ringumlagerungsmetathese
Potentielle makrocyclische Metalloproteaseinhibitoren
durch RCM

vorgelegt von
Diplom-Ingenieur Marco Schaudt
aus Viernheim/Hessen

Der Fakultät II
– Mathematik und Naturwissenschaften, Institut für Chemie –
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender:	Prof. Dr. rer. nat. M. Lerch
Erster Bericht:	Prof. Dr. rer. nat. S. Blechert
Zweiter Bericht:	Prof. Dr. rer. nat. K. Rück-Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2003

Berlin 2003

D 83

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert in der Zeit von September 1999 bis November 2002 am Institut für Chemie der Fakultät II der Technischen Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert danke ich sehr für die interessante Themenstellung, für die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die stets freundliche und engagierte Betreuung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Karola Rück-Braun danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Allen gegenwärtigen und ehemaligen Kollegen in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. S. Blechert und allen technischen und wissenschaftlichen Angestellten des Instituts für Chemie danke ich für die gute Zusammenarbeit und die stete Hilfsbereitschaft.

Besonders danke ich meiner Laborkollegin Sonia Imhof für das unkomplizierte und angenehme Arbeitsklima.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Cornelia Faltin, Sonia Imhof, Silke Pelzer und Dr. Simon Gessler.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinen Freunden und Conny, deren großartige Unterstützung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

*Meinen Eltern,
Conny und
Ronja*

Abstract

Schaudt, Marco

Natur- und Wirkstoffsynthese: (+)-Astrophylline durch Ringumlagerungsmetathese Potentielle makrocyclische Metalloproteaseinhibitoren durch RCM

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Synthese einer Reihe von makrocyclischen Dicarbonsäuren beschrieben, die eine Bernsteinsäureeinheit und einen derivatisierten Aminosäurebaustein enthalten. Als Schlüsselschritt zum Aufbau der 11- bis 15-gliedrigen Struktureinheiten wurde die Ringschlussmetathese eingesetzt. Die cyclischen Dicarbonsäuren repräsentieren eine Familie von neuen, potentiellen Zink-Metalloproteaseinhibitoren mit einer konformativ eingeschränkten Leitstruktur. Die Metathesevorläufer konnten durch Amidkupplung von 2-Allylbernsteinsäure-4-*tert*-butylester mit in der Seitenkette alkenylierten Aminosäureestern dargestellt werden. Die entsprechenden Aminosäurederivate wurden ausgehend von teilweise geschützten Derivaten von L-Tyrosin, L-Cystin, L-Lysin und L-Ornithin als Beispiele unterschiedlicher Polaritäten durch konventionelle Transformationen synthetisiert.

Im zweiten Teil wird die erste Totalsynthese des Bipiperidin-Alkaloids (+)-Astrophylline präsentiert, welches aufgrund seiner ungewöhnlichen, nicht- C_2 -symmetrischen Molekülarchitektur von Interesse ist. Als Schlüsselreaktion zum stereoselektiven Aufbau des Bipiperidin-Skeletts wurde eine rutheniumkatalysierte Tandem-Ringumlagerungsmetathese verwendet. Der Metathesevorläufer, ein 1,2-*trans* disubstituiertes Cyclopentenderivat, konnte stereokontrolliert durch eine sigmatrope [2,3]-Wittig-Still Umlagerung dargestellt werden. Einen weiteren Zugang zu derartigen Cyclopentenderivaten konnte mittels einer zinkvermittelten S_N2' -Reaktion von Cyanocupraten eröffnet werden. Die Anwendung von η^3 -Allylpalladium-Substitutionen lieferte die frühen Intermediate der Totalsynthese. Aufgezeigt werden die Studien zum Aufbau des Metathesevorläufers, der Einsatz einer erfolgreichen, orthogonalen Schutzgruppenstrategie, eine Totalsynthese von 16 Stufen, sowie deren Optimierung auf 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12 %. Die biologischen Eigenschaften von Astrophylline gilt es abzuwarten.

Inhaltsverzeichnis

KAPITEL I	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNGEN DIESER ARBEIT	1
1	LITERATURVERZEICHNIS UND ANMERKUNGEN	
	ZU KAPITEL I	4
KAPITEL II	SYNTHESE MAKROCYCLISCHER AMIDE - POTENTIELLE METALLOPROTEASEINHIBITOREN	5
1	EINLEITUNG	5
2	INHIBITORDESIGN UND SYNTHESESTRATEGIE	6
3	SYNTHESE VON α -ALLYLBERNSTEINSÄUREMONOESTERN DES TYP 3	8
3.1	<i>Ireland-Claisen Umlagerung von Bernsteinsäurediallylester (7)</i>	9
3.2	<i>Synthese von 2-Allylbernsteinsäure-tert-butylester (14)</i>	11
4	SYNTHESE DER PSEUDOPEPTIDE DES TYP 2 UND RINGSCHLUSSMETATHESEN ZU MAKROCYCLEN	12
4.1	<i>Derivate von L-Tyrosin</i>	12
4.1.1	Amidkupplung des O-Allyl-tyrosinderivates 16 mit 8 und Ringschlussmetathese	12
4.1.2	Versuche zur Ringschlussmetathese der Tyrosin- derivate 20 und 24 und Synthese der makrocyclischen Carbonsäure 22	13
4.2	<i>Derivate von L-Cystein</i>	16
4.3	<i>Derivate von L-Lysin</i>	17
4.4	<i>Derivate von L-Ornithin</i>	18
5	ZUSAMMENFASSUNG DES PROJEKTES	20
6	AUSBLICK	23
7	EXPERIMENTELLER TEIL	24
1:	Darstellung von 2-Allylbernsteinsäure-4-allylester (8) und 2,3- Diallylbernsteinsäure (9)	26
2:	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-3,3-diethoxycarbonyl-5-hexenoat (11)	27
3:	Darstellung von 2-Allyl-2- <i>tert</i> -butoxycarbonylmethyl- malonsäuremonoethylester (12)	28
4:	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-3-ethoxycarbonyl-5-hexenoat (13)	29

5:	Darstellung von 2-Allylbernsteinsäure-4- <i>tert</i> -butylester (14).....	30
6:	Darstellung von <i>O</i> -Allyl- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-L-tyrosin, Methylester (16)	31
7:	Darstellung von <i>O</i> -Allyl-L-tyrosin, Methylester-ammonium- trifluoracetat (16·TFA).....	32
8:	Darstellung von <i>O</i> -Allyl- <i>N</i> -[2-allyl-3-(allyloxycarbonyl)- propanoyl]-L-tyrosin, Methylester (17).....	33
9:	Darstellung von (<i>S</i>)-10-Allyl-8,11-dioxo-2,7-dioxa-12-aza- bicyclo[13.2.2]nonadeca-1,4,15,16-tetraen-13-carbonsäure- methylester (19).....	34
10:	Darstellung von <i>O</i> -Allyl- <i>N</i> -[2-allyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- propanoyl]-L-tyrosine, Methylester (20)	36
11:	Darstellung von (10 <i>S</i>)-7- <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-8-oxo- 2-oxa-9-azabicyclo[10.2.2]hexadeca-1,4,12,13-tetraen-10- carbonsäuremethylester (21)	37
12:	Darstellung von (10 <i>S</i>)-7-Carboxymethyl-8-oxo-2-oxa-9- azabicyclo[10.2.2]hexadeca-1,4,12,13-tetraen-10- carbonsäuremethylester (22)	38
13:	Darstellung von <i>O</i> -(Pent-4-enyl)- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-L-tyrosine, Methylester (23)	39
14:	Darstellung von <i>O</i> -(4-Pentenyl)- <i>N</i> -[2-allyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- propanoyl]-L-tyrosine, Methylester (24)	40
15:	Darstellung von (<i>S</i>)-3-Allylsulfamoyl-2-benzyloxycarbonylamino- propionsäureethylester (27).....	41
16:	Darstellung von 3-Allylsulfamoyl-(2 <i>S</i>)-(2- <i>tert</i> -butoxycarbonyl- methyl-pent-4-enoylamino)-propionsäureethylester (28)	42
17:	Darstellung von (10 <i>S</i>)-7- <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-1,1,8-trioxo- 1λ ⁶ -thia-2,9-diaza-cycloundec-4-en-10-carbonsäureethylester (29).....	44
18:	Darstellung von (10 <i>S</i>)-7-Carboxymethyl-1,1,8-trioxo-1λ ⁶ -thia -2,9-diaza-cycloundec-4-en-10-carbonsäureethylester (30).....	45
19:	Darstellung von <i>N</i> ^α - <i>tert</i> -Butoxycarbonyl- <i>N</i> ^β - (2-nitrobenzolsulfonyl)-L-lysine, Methylester (32).....	45

20:	Darstellung von N^{α} - <i>tert</i> -Butoxycarbonyl- N^{β} -[allyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)]-L-lysine, Methylester (33)	46
21:	Darstellung von N^{α} - <i>tert</i> -Butoxycarbonyl- N^{β} -[4-pentenyl-(2-nitrobenzol-sulfonyl)]-L-lysine, Methylester (34)	48
22:	Darstellung von N^{β} -[Allyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)]- N^{α} -[2-allyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-lysine, Methylester (35).....	49
23:	Darstellung von N^{β} -[4-Pentenyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)]- N^{α} -[2-allyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-lysine, Methylester (36).....	50
24:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-12- <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-13-oxo-1,7-diaza-cyclotridec-9-en-2-carbonsäuremethylester (37)	51
25:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-12-Carboxymethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-13-oxo-1,7-diaza-cyclotridec-9-en-2-carbonsäuremethylester (38)	52
26:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-14- <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-15-oxo-1,7-diaza-cyclopentadec-11-en-2-carbonsäuremethylester (39)	53
27:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-14-Carboxymethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-15-oxo-1,7-diaza-cyclopentadec-11-en-2-carbonsäure (41)	54
28:	Darstellung von N^{α} - <i>tert</i> -Butoxycarbonyl- N^{β} -(4-methylbenzolsulfonyl)-L-ornitin, Methylester (43)	55
29:	Darstellung von N^{α} - <i>tert</i> -Butoxycarbonyl- N^{β} -[allyl-(4-methylbenzolsulfonyl)]-L-ornitin, Methylester (44).....	56
30:	Darstellung von N^{α} - <i>tert</i> -Butoxycarbonyl- N^{β} -[4-pentenyl-(4-methylbenzolsulfonyl)]-L-ornitin, Methylester (45)	57
31:	Darstellung von N^{β} -[Allyl-(4-methylbenzolsulfonyl)]- N^{α} -[2-allyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-ornitine, Methylester (46)	58
32:	Darstellung von N^{β} -[(4-Pentenyl-(4-methylbenzolsulfonyl)-amino]- N^{α} -[2-allyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-ornitine, Methylester (47)	59

33:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-11- <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-12-oxo-6-(4-methyl-benzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclododec-8-en-2-carbonsäuremethylester (48)	60
34:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-11-Carboxymethyl-12-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclododec-8-en-2-carbonsäuremethylester (49)	61
35:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-11-Carboxymethyl-12-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclododec-8-en-2-carbonsäure (50)	62
36:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-13- <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-14-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclotetradec-10-en-2-carbonsäuremethylester (51)	63
37:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-13-Carboxymethyl-14-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclotetradec-10-en-2-carbonsäuremethylester (52)	64
38:	Darstellung von (2 <i>S</i>)-13-Carboxymethyl-14-oxo-6-(4-methylbenzol-sulfonyl)-1,6-diaza-cyclotetradec-10-en-2-carbonsäure (53).....	65
8	LITERATURVERZEICHNIS UND ANMERKUNGEN ZU KAPITEL II	67

KAPITEL III TOTALSYNTHESE DES ALKALOIDS

	(+)-ASTROPHYLLINE	73
1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG.....	73
2	RETROSYNTHETISCHE ANALYSE VON ASTROPHYLLINE 1	75
2.1	<i>Strategie zum Aufbau des [2,3'] Bipiperidyl-Gerüsts: Tandem-Ringumlagerungsmetathese</i>	75
2.2	<i>Strategien zum Aufbau von 1,2-trans-disubstituierten Cyclopentenderivaten des Typs 16:</i> <i>S_N2'-Reaktion und [2,3]-Wittig-Still Umlagerung</i>	78
3	SYNTHESE DES SCHLÜSSELINTERMEDIATES 16	80
3.1	<i>Studien zur S_N2'-Reaktion</i>	80

3.2	<i>Studien zur [2,3]-Wittig-Still Umlagerung</i>	82
3.3	<i>Gegenüberstellung der Strategien zur Synthese von 16</i>	87
4	SYNTHESE DES INTERMEDIATES 13	88
5	OPTIMIERTE SYNTHESE VON ASTROPHYLLINE 1	90
6	ZUSAMMENFASSUNG DES PROJEKTES.....	92
6.1	<i>Zielsetzung und Retrosynthese</i>	92
6.2	<i>Zusammenfassung der Forschungsergebnisse</i>	94
6.3	<i>Optimierte Totalsynthese von Astrophylline 1</i>	95
7	AUSBLICK	95
8	EXPERIMENTELLER TEIL.....	97
1:	Darstellung von <i>cis-N-Allyl-N</i> -(4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)- 4-nitro-benzolsulfonamid (24)	97
2:	Darstellung von <i>cis-4-N</i> -(Allyl-(4-nitrobenzolsulfonyl)-amino]- cyclopent-2-enylacetat (17a).....	99
3:	Darstellung von <i>cis-4-N</i> -(Allyl-benzyloxycarbonyl-amino)- cyclopent-2-enylacetat (17b).....	100
4:	Darstellung von <i>cis-N-Allyl-N</i> -(4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)- 4-methyl-benzolsulfonamid (25).....	101
5:	Darstellung von <i>cis-4-N</i> -[Allyl-(4-methyl-benzolsulfonyl)- amino]-cyclopent-2-enylacetat (17c)	102
6:	Darstellung von <i>cis-N-Allyl-N</i> -(4-chlor-cyclopent-2-enyl)- 4-methyl-benzolsulfonamid (17d).....	103
7:	Darstellung von <i>cis-N-Allyl-N</i> -(2- <i>tert</i> -butoxymethyl- cyclopent-3-enyl)-4-methylbenzolsulfonamid (16a)	104
8:	Darstellung von <i>cis-N-Allyl-N</i> -(2-hydroxymethyl- cyclopent-3-enyl)-4-methylbenzolsulfonamid (16b)	105
9:	Darstellung von Allyl-((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)- carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (28)	106
10:	Darstellung von Allyl-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)- carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (29)	107
11:	Darstellung von Allyl-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-tributylstannanylmethoxy- cyclopent-2-enyl)-carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (19)	109
12:	Darstellung von Allyl-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxymethyl-cyclopent- 3-enyl)-carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (16c)	110

13:	Darstellung von Allyl-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-azidomethyl-cyclopent-3-enyl)- carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (38)	111
14:	Darstellung von Allyl-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(benzyloxycarbonylamino- methyl)-cyclopent-3-enyl]-carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (39)	112
15:	Darstellung von Allyl-{(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-[allyl-(benzyloxycarbonylamino)- methyl]-cyclopent-3-enyl}-carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (15a)	113
16:	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3,6,3',6'-Tetrahydro- 2 <i>H</i> ,2' <i>H</i> -[2,3']bipyridinyl-1,1'-dicarbonsäure-1'-benzylester- 1- <i>tert</i> -butylester (14a)	114
17:	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-1'-(3-Phenyl-prop-2-inoyl)- [2,3']bipiperidinyl-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (13)	115
18:	Darstellung von Allyl-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-{[allyl-(4-nitrobenzolsulfonyl)- amino]-methyl}-cyclopent-3-enyl)-carbaminsäure- <i>tert</i> -butylester (15b)	117
19:	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-1'-(4-Nitrobenzolsulfonyl)- 3,6,1',2',3',6'-hexahydro-2 <i>H</i> -[2,3']bipyridinyl-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (14b)	118
20:	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3,6,1',2',3',6'-hexahydro- 2 <i>H</i> -[2,3']bipyridinyl-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (40)	119
21:	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-1'-(3-Phenyl-prop-2-inoyl)- [2,3']bipiperidinyl-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (13)	120
22:	Darstellung von (<i>Z</i>)-1-(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-[2,3']Bipiperidinyl-1'-yl-3- phenyl-propenon [(+)-Astrophylline] (1)	120

9 LITERATURVERZEICHNIS UND ANMERKUNGEN

ZU KAPITEL III	122
----------------------	-----

LEBENS LAUF UND WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN.....	125
---	------------

Anmerkungen

Die im Text hochgestellten Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf Literaturzitate. Die fett gedruckten Zahlen am rechten Zeilenrand beziehen sich auf die Nummern der im experimentellen Teil beschriebenen Versuche. Im Text hinter den Verbindungsamen in Klammern gesetzte, fett gedruckte Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden anstelle der Verbindungsamen verwendet.

Weiterhin finden in den Formelbildern und z.T. im Text folgende Abkürzungen Verwendung:

Ac	Acetyl
ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
All	Allyl
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Boc ₂ O	Pyrokohlensäure-di- <i>tert</i> -butylester
br	breit
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
Bu	<i>n</i> Butyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CM	Kreuzmetathese (<i>Cross metathesis</i>)
Cy	Cyclohexyl
d	Tage; Duplett
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DCC	<i>N,N'</i> - Dicyclohexylcarbodiimid
de	Diastereomerenüberschuss
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIC	<i>N,N'</i> - Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

dppe	1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan
ECE-1	Endothelin konvertierendes Enzym-1
EDCI	1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid
EDTA	Ethylendiamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraessigsäure
eq.	Äquivalente
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
g	Gramm
gef.	Gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunden
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol Hydrat
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
i	iso
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
L	Linker
L _n	Liganden
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LG	Fluchtgruppe (<i>Leaving group</i>)
m	Multiplett; mittel
M	Molar
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minuten
MMP	Matrix Metalloproteasen
Ms	Methansulfonyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether

NEP	Neutrale Endopeptidase
nM	Nanomolar
<i>o</i> Ns	2-Nitrobenzolsulfonyl
PG	Schutzgruppe (<i>Protecting group</i>)
Ph	Phenyl
<i>p</i> Ns	4-Nitrobenzolsulfonyl
ppm	Parts per million
Pr	Propyl
quant.	Quantitativ
R	Substituent
RCM	Ringschlussmetathese (<i>Ring closing metathesis</i>)
R _f	Retentionsverhältnis
ROM	Ringöffnungsmetathese (<i>Ring opening metathesis</i>)
RRM	Ringumlagerungsmetathese (<i>Ring rearrangement metathesis</i>)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett; stark
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>t, tert</i>	tertiär
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCE	1,1,2-Trichlorethan
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIS	Triisopropylsilan
TLN	Thermolysin
TMS	Trimethylsilyl
Ts	4-Methylbenzolsulfonyl
w	schwach
ZBG	<i>Zinc binding group</i>

Kapitel I

Einleitung und Zielsetzungen dieser Arbeit

„... In unserer Zeit erlebt die Chemie der Naturstoffe ein sehr lebhaftes Interesse. Ständig werden neue, mehr oder weniger komplizierte, mehr oder weniger nützliche Substanzen entdeckt und untersucht. Zur Bestimmung der Struktur, der Architektur des Moleküls, gibt es heutzutage sehr wirkungsvolle Hilfsmittel, die oftmals der Physikalischen Chemie entstammen. Im Jahr 1900 wären Chemiker der Organischen Chemie äußerst erstaunt gewesen, wenn sie von den heute verfügbaren Methoden gehört hätten. Man kann jedoch nicht sagen, dass die Arbeit nun einfacher sei; die ständige Verbesserung der Methoden ermöglicht es, immer schwierigere Probleme in Angriff zu nehmen, und die Fähigkeit der Natur, komplizierte Verbindungen aufzubauen, ist anscheinend grenzenlos.

Bei der Untersuchung einer komplexen Verbindung stellt sich dem Forscher früher oder später das Problem der Synthese, also der Herstellung der Substanz durch chemische Methoden. Dabei kann er verschiedene Gründe haben: Vielleicht möchte er die Richtigkeit der von ihm bestimmten Struktur prüfen. Vielleicht möchte er unser Wissen über die Reaktionen und die chemischen Eigenschaften der Verbindung vergrößern. Wenn die Substanz praktische Bedeutung hat, könnte er hoffen, dass die synthetische Verbindung billiger oder leichter zugänglich ist als der Naturstoff. Außerdem kann es wünschenswert sein, einige Bereiche der Molekülstruktur zu verändern. Oft wird ein medizinisch wichtiges Antibiotikum zuerst aus einem Mikroorganismus isoliert, etwa aus einem Schimmelpilz oder einer Hefe. Zu dieser Substanz sollte es eine Reihe verwandter Verbindungen mit ähnlichen Wirkungen geben; diese können mehr oder weniger wirksam sein, und einige haben möglicherweise Nebenwirkungen. Aus medizinischer Sicht ist die vom Mikroorganismus – vermutlich als Waffe im Existenzkampf – produzierte Verbindung wahrscheinlich nicht die allerbeste. Wenn die Verbindung synthetisiert werden kann, ist es auch möglich, Einzelheiten der Struktur zu verändern und so die wirksamsten Arzneimittel zu entdecken.

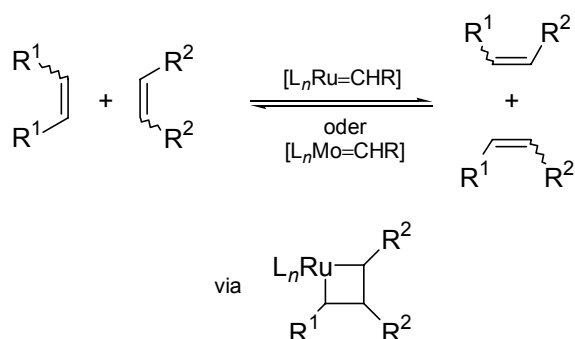
Die Synthese eines komplexen Moleküls ist allerdings eine sehr schwierige Aufgabe; jede Gruppe, jedes Atom muss in der richtige Position angebracht werden – und das ist durchaus wörtlich zu verstehen. Manchmal wird gesagt, dass die organische Synthese gleichzeitig eine exakte Wissenschaft und eine schöne Kunst ist. Hier ist die Natur der unumstrittene Meister...”

Mit diesen Worten¹ stellte Professor A. Fredga, als Mitglied des Nobel-Preiskomitees für Chemie der Königlichen Schwedischen Akademie der Wissenschaften, R. B. Woodward bei der Verleihungszeremonie im Jahr 1964 vor. Woodward erhielt den Preis für die Kunst der organischen Synthese.^[1]

Die Thematik der vorliegenden Arbeit beinhaltet sowohl die Suche nach neuartigen, pharmakologischen Wirkstoffen, als auch die Herausforderung, eine aus der Natur isolierte Verbindung erstmalig synthetisch aufzubauen und deren biologische Eigenschaften kennen zu lernen.

Als Synthesewerkzeug zur Darstellung der Zielmoleküle steht dabei die Olefinmetathese,^[2] die ein zentrales Forschungsgebiet des Arbeitskreises von Prof. Blechert darstellt, im Mittelpunkt. Bei dieser Übergangsmetall-katalysierten Verknüpfung nicht aktivierter Doppelbindungen werden die Alkylidenreste zweier substituierter Alkene formal ausgetauscht (*Schema 1*).

Die Olefinmetathese verläuft durch abwechselnde [2+2]-Cycloaddition und Cycloreversion über eine Metallacyclobutan Zwischenstufe.^[3] Als Katalysatoren finden Übergangsmetallcarbene des Schrock-Typs Verwendung.



Schema 1: Mechanismus der Olefinmetathese

¹ Übersetzt aus dem Englischen.

Auf dem aktuellen Gebiet der Zink-Metalloproteaseforschung^[4] war im Rahmen dieser Arbeit geplant, makrocyclische Amide (*Abbildung 1*) darzustellen, die als potentielle Hemmstoffe zum Einsatz kommen könnten. Das Synthesekonzept sollte die Anwendung der Ringschlussmetathese als Schlüsselreaktion zum Aufbau der cyclischen Moleküleinheit beinhalten.

Die Forschungsergebnisse dieses Themengebietes werden in Kapitel II vorgestellt.

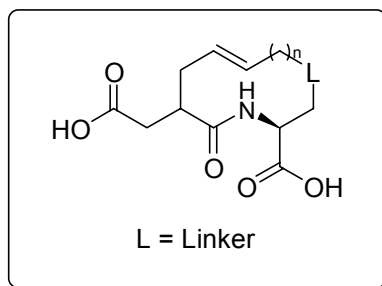


Abbildung 1: Leitstruktur der potentiellen Inhibitoren.

Das Bipiperidin-Alkaloid (+)-Astrophylline^[5] (*Abbildung 2*) ist aufgrund der nicht- C_2 -symmetrischen Verbrückung der beiden Piperidineinheiten sowohl aus pharmazeutischer als auch chemischer Sicht von Interesse. Da bislang noch keine allgemeinen Methoden zum Aufbau derartiger Molekülarchitekturen beschrieben wurden, sollte die Totalsynthese von (+)-Astrophylline entwickelt und erfolgreich abgeschlossen werden. Gemäß einer retrosynthetischen Analyse sollte das bicyclische Molekülgerüst des Naturstoffes durch den Einsatz einer Tandem-Ringumlagerungsmetathese erzeugt werden.

Die Ausarbeitung der Synthesestrategie und die erzielten Resultate werden in Kapitel III präsentiert.

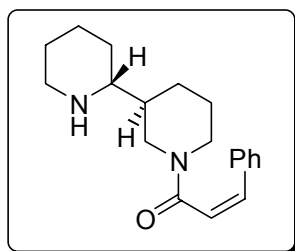


Abbildung 2: Das Bipiperidin-Alkaloid (+)-Astrophylline.

1 Literaturverzeichnis und Anmerkungen zu Kapitel I

- [1] *Nobel Lectures: Chemistry 1963-1970*, Elsevier, New York, **1972**, 96-123.
- [2] Übersichten zur Olefinmetathese: Schuster, M.; Blechert, S. *Chemie in unserer Zeit* **2001**, 35, 24. - Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18. - Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 17, 3012. - Blechert, S. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1393. - Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413. - Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371. - Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.*, 109, 2124. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036.
- [3] Herisson, J.-L, Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.
- [4] Aktuelle Übersichtsartikel: Proteases, in *Chem. Rev.* **2002**, 102.
- [5] Lloyd, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 50, 1761 und 4537.

Kapitel II

Synthese makrocyclischer Amide - potentielle Metalloproteaseinhibitoren

1 Einleitung

Proteasen^[1] sind Enzyme, die sequenzspezifisch die Hydrolyse von Polypeptid-bindungen katalysieren und werden abhängig von ihrem Reaktionsmechanismus und des aktiven Restes in vier Hauptklassen unterteilt:^[2] Threonin-/Serin-, Aspartat-, Cystein- und Metalloproteasen. Bei den Metalloproteasen dient ein enzymgebundenes Zinkion zur Koordinierung und Aktivierung eines Wassermoleküls im aktiven Zentrum des Enzyms, das im deprotonierten Zustand die Peptidbindung spalten kann. Proteasen sorgen nicht nur für den Abbau von Proteinen, sondern sind auch an der Regulation von zellulären und physiologischen Prozessen wie der Verdauung, der Befruchtung, dem Wachstum, der Immunabwehr und der Wundheilung beteiligt. All diese Prozesse unterliegen komplexen Mechanismen, welche zu einem großen Teil noch nicht bekannt sind. Geraten diese Mechanismen außer Kontrolle, können die Proteasen großen Schaden anrichten und so zur Krankheitsbildung beitragen.

Inhibitoren (Hemmstoffe) sind in der Lage, pathogene Prozesse durch spezifische Blockierung der Proteasen zu unterbinden. Durch vielversprechende therapeutische Anwendungen zur Behandlung von Krankheiten wie beispielsweise von verschiedenen Krebsarten und Virusinfektionen (Malaria, HIV, Hepatitis, Herpes), Entzündungs-erkrankungen wie rheumatischer Arthritis und neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimerschen Krankheit, ist die Entwicklung von Proteaseinhibitoren in den Mittelpunkt des pharmazeutischen Interesses gerückt.^[3]

Die Fähigkeit einer Substanz, die Aktivität einer Protease zu hemmen und damit als Medikament wirksam zu sein, ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Die Inhibierung der Protease sollte in geringen Konzentrationen (nM) erfolgen und hochspezifisch sein, so dass keine Blockierung von anderen Enzymen, die normale Zellfunktionen regulieren, ausgelöst wird.^[3,4] Bei der Hemmung von Metalloproteasen ist die Koordinierung des Inhibitors an das katalytisch aktive Zinkion von entscheidender Bedeutung. Diese kann durch funktionelle Gruppen (ZBG = *zinc binding group*) wie Hydroxam- oder Carbonsäuren und Thiolen erreicht werden. Die Sequenz um eine bekannte Spaltstelle einer Protease wird dabei oft als

Ausgangspunkt für peptidische Inhibitoren verwendet und entsprechend modifiziert. Ein generelles Problem, das diese Gruppe von Inhibitoren zeigt, ist unter anderem die orale Verfügbarkeit, wodurch ihr Einsatz als Medikament limitiert ist. Bei der Entwicklung und dem Design neuer Inhibitoren steht daher inzwischen der Einsatz von Verbindungen mit minimalem Peptidcharakter im Vordergrund des Interesses. Diese weisen bezüglich ihrer Stabilität gegenüber nichtselektiven, proteolytischen Abbaureaktionen, der Membrandurchlässigkeit und der oralen Verfügbarkeit bessere Eigenschaften auf.^[5]

Zahlreiche Erkenntnisse auf dem Gebiet der Enzymforschung belegen, dass Proteasen nicht nur in der Lage sind, die Primärsequenz und die Struktur von Peptiden, sondern auch deren Konformation zu erkennen. Für eine große Anzahl von Peptiden und Peptidmimetika konnte gezeigt werden, dass sie sich alle in einer bestimmten Konformation, der sogenannten „saw-tooth“ oder „extended beta-strand“ Konformation anordnen, um an das aktive Zentrum von Serin-, Aspartat-, Cystein- oder Metalloproteasen zu binden.^[6] Demnach sollten Verbindungen, die aufgrund ihrer Struktur von vorn herein diese starre Konformation aufweisen, selektiver von den entsprechenden Proteasen erkannt und gebunden werden. Eine allgemeine Methode, die in den letzten Jahren zu sehr leistungsfähigen und selektiven Inhibitoren der oben genannten Proteasen führte, ist die Unterdrückung konformativer Änderungen des Moleküls durch Makrocyclisierung, wodurch seine Freiheitsgrade eingeschränkt werden und eine starre Anordnung resultiert. Der Inhibitor ist für die Bindung an die Protease „vororganisiert“ und braucht seine Konformation nicht mehr zu ändern.^[7,8]

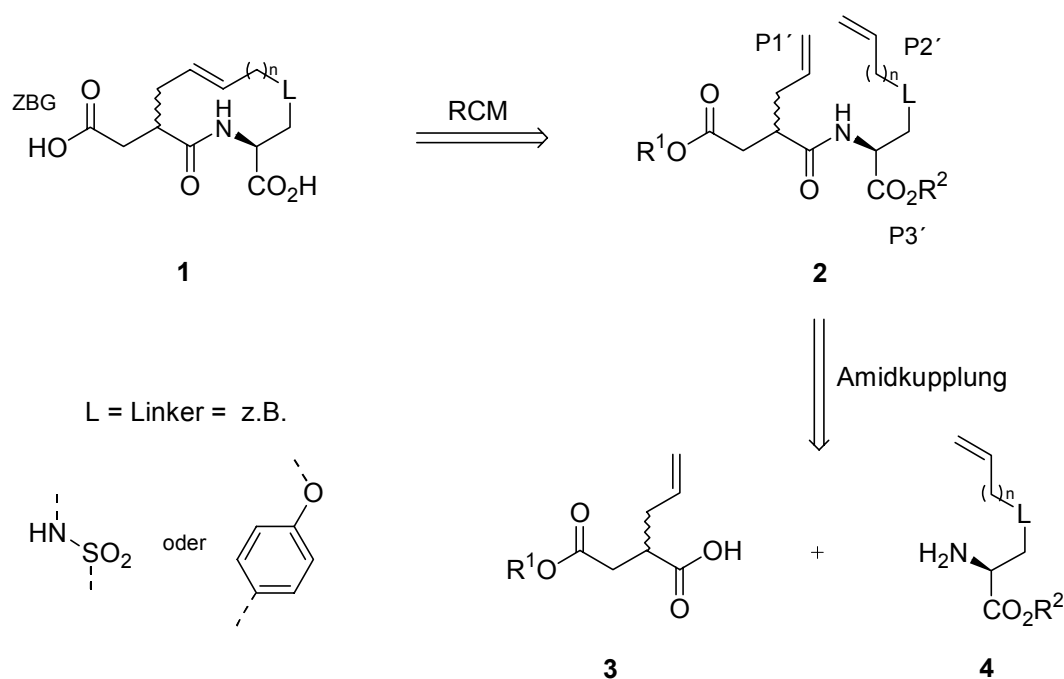
2 Inhibitor design und Synthesestrategie

Thermolysin (TLN)^[9] ist ein proteolytisches Enzym, welches neben dem für die Hydrolyseaktivität essentiellen Zinkatom weitere Calciumionen enthält, die für die Thermostabilität verantwortlich sind. Physiologische Enzyme wie das Angiotensin konvertierende Enzym (ACE),^[10] die neutrale Endopeptidase (NEP)^[11] und das Endothelin konvertierende Enzym-1 (ECE-1),^[12] gehören zur gleichen Familie von Metalloproteasen wie

TLN und sind an der Aktivierung und/oder Degradierung potenter Vasokonstriktor- und Vasodilator-Peptide² beteiligt, die das kardiovaskuläre System modulieren.^[11]

Die Untersuchung der Eigenschaften einer neuen Klasse von makrocyclischen Mono- und Dicarbonsäuren der allgemeinen Struktur **1** (*Schema 1*), die als potentielle Inhibitoren der genannten Enzyme fungieren könnten, ist wissenschaftlicher Hintergrund eines Projektes in Kooperation mit der Firma Solvay (Hannover).

Der Molekülbau von **1** wurde durch Molecular Modeling Experimente bestimmt^[13] und besteht aus der Verknüpfung einer Aminosäureeinheit und einem Bernsteinsäurebaustein über eine Amidbindung. Die Makrocyclisierung zur Festlegung der Konformation sollte dabei zwischen den P1' und P2' Gruppen³ erfolgen; als ZBG soll zunächst eine Carboxyleinheit etabliert werden (*Schema 1*).



Schema 1: Struktur und Retrosynthese der makrocyclischen Dicarbonsäuren 1.

Im Rahmen dieses Vorhabens sollte eine allgemeine Synthesestrategie zum Aufbau von Carbonsäuren des Typs **1** entwickelt und anschließend umgesetzt werden.

² Vasokonstriktor: Substanz, die das Zusammenziehen von Blutgefäßen bewirkt und damit den Blutdruck erhöht. Gegensatz: Vasodilator.

³ Nomenklatur zur Beschreibung der Wechselwirkung von Substrat bzw. Inhibitor mit Proteasen.^[14]

Als Schlüsselschritt zur Generierung des Makrocyclus sollte die Ringschlussmetathese (RCM),^[15] die aufgrund ihrer erfolgreichen Anwendung in der Wirk- und Naturstoffsynthese^[16,17] zu einer Standardmethode der Organischen Chemie avanciert ist, eingesetzt werden (*Schema 1*). Als Metathesevorläufer könnten Pseudopeptide des Typs **2** dienen, die durch Amidkupplung zwischen terminal alkenylierten Aminosäurederivaten des Typs **4** und einer α -Allylbernsteinsäure **3** zugänglich sein sollten. Das Synthesekonzept würde den Aufbau verschieden funktionalisierter Linkereinheiten (L) ermöglichen, die durch die Wahl des Aminosäurebausteins **4** gesteuert werden könnten. Damit wäre ein kombinatorischer Ansatz zur Darstellung unterschiedlichster Inhibitoren des Typs **1** denkbar.

3 Synthese von α -Allylbernsteinsäuremonoestern des Typs 3

Chirale, alkylsubstituierte Bernsteinsäureester des Typs **3** fanden in der Vergangenheit häufig Verwendung als Kupplungssubstrate, beispielsweise zur Synthese einer Vielzahl von Inhibitoren der Matrix Metalloproteasen (MMP).^[7] Die enantioselektive Darstellung^[18] erfolgte dabei meist gemäß der Oxazolidinon-Methode nach *Evans*.^[19]

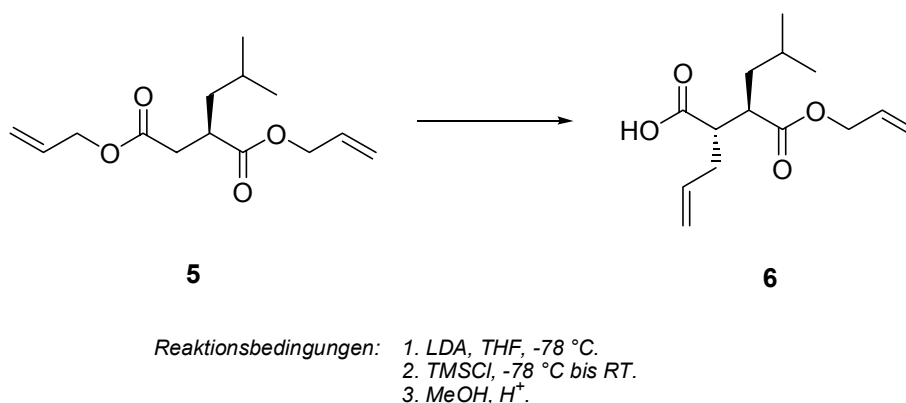
Die Projektplanung zur Synthese der Pseudopeptide **2** beinhaltete die Idee, die Kupplungskomponente **3** zunächst in racemischer Form zu synthetisieren, wodurch die Diastereomerengemische der potentiellen Inhibitoren **1** für das Enzym-Screening zur Verfügung gestellt werden könnten. Dadurch ließe sich in einem Schritt die Bindungsfähigkeit von zwei konfigurationsisomeren Inhibitoren an die Proteasen testen. Die entscheidende synthetische Aufgabe besteht dabei in der regioselektiven Einführung des Allylsubstituenten in der α -Position zur freien Carbonsäurefunktionalität.

Im folgenden werden zwei Konzepte zur Lösung dieser Aufgabenstellung vorgestellt und die Methode der Wahl aufgezeigt.

3.1 Ireland-Claisen Umlagerung von Bernsteinsäurediallyylester (7)

Ein einstufiger, eleganter Ansatz zur α -Allylierung von Bernsteinsäuremonoestern besteht in der Anwendung der Ireland-Claisen Umlagerung.^[20] Bei dieser Reaktion handelt es sich um die wohl wichtigste und am häufigsten angewandte Variante der im Jahre 1912 entdeckten [3,3] sigmatropen Claisen Umlagerung.^{[21] [22]} Die Methode nach Ireland profitiert von den milden Reaktionsbedingungen unter denen Allylesterderivate konzentriert über den entsprechenden, intermediären Silylenolether in einem sechs-gliedrigen Übergangszustand umlagern.^[23]

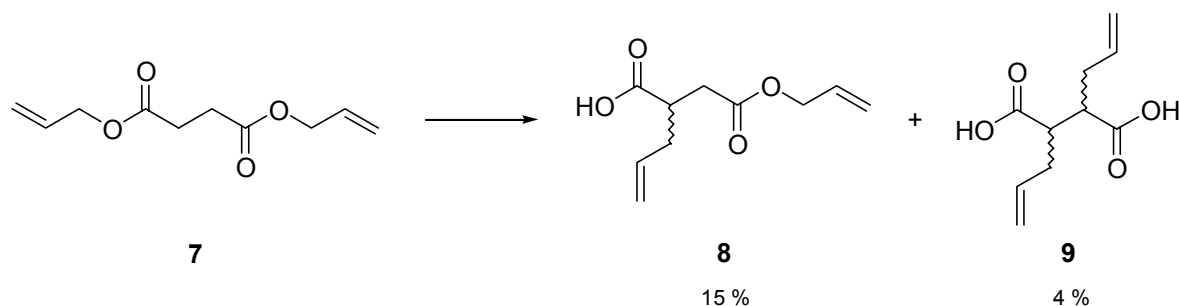
Studien von *Martin et al.*^[24] zum stereoselektiven Aufbau von MMP-Inhibitoren zeigen das Potential dieser Methode in der Wirkstoffentwicklung auf. Das Esterenolat von **5** wurde bei -78 °C mit LDA generiert. Die sigmatrope Umlagerung zum 2,3-disubstituierten Bernsteinsäureester **6** lieferte in Abhängigkeit von der Ansatzgröße (0.2 - 20 mol) Ausbeuten zwischen 36 % und 49 % (*Schema 2*).



Schema 2: Ireland-Claisen Umlagerung zu 2,3-disubstituierten Bernsteinsäureestern.

In Analogie zu diesen Ergebnissen sollte sich Bernsteinsäurediallyylester (**7**)^[25] durch Ireland-Claisen Umlagerung in den α -allylsubstituierten Bernsteinsäuremonoallylester **8** überführen lassen (*Schema 3*). Die zur Synthese der Amide **2** benötigte Kupplungskomponente **8** wäre so einstufig und in großen Mengen darstellbar. Zudem würde die Allylestergruppierung, aufgrund ihrer selektiven und milden Pd(0)-katalysierten Abspaltbarkeit, ein orthogonales Schutzgruppenprinzip ermöglichen. Dadurch sollte der Zugang sowohl zu den Mono- als auch den Disäuren der potentiellen Inhibitoren **1** gewährleistet sein.

Erwartungsgemäß beobachtete man bei der Zugabe von LDA (1.1 eq.) zu einer Lösung des Diesters **7** in THF bei -78 °C eine orange-rote Färbung der Reaktionslösung, was auf die Bildung der entsprechenden Esterenolate hinweist. Nach Zugabe von TMSCl wurde die Mischung 4 h auf 65 °C erhitzt und anschließend wässrig aufgearbeitet. Es zeigte sich allerdings, dass die Umlagerung nur mit einer Ausbeute von 15 % zur gewünschten Carbonsäure **8** führte. Daneben fand man geringe Mengen der Disäure **9**, deren Entstehung durch Umlagerung beider Allylestereinheiten erklärt werden kann. Da es sich bei dem restlichen Anteil der isolierten Produkte um nicht umgelagertes Edukt **7** handelte, wurden Optimierungsversuche hinsichtlich der zu verwendenden Base, des Silylierungsmittels und der Reaktionsdauer durchgeführt.



Reaktionsbedingungen: 1. LDA oder LiHMDS (1.0 - 2.2 eq.), THF, -78 bis -20 °C.
2. TMSCl oder TESCl (1.0-5.0 eq.), -78 bis 65 °C.
3. MeOH, NaHCO₃, HCl.

Schema 3: Ireland-Claisen Umlagerung von Bernsteinsäurediallylester (**7**).

Als erstes wurden orientierende Versuche zur Deprotonierung des Diallylesters **7** unternommen. Deuterierungsexperimente mit DCl ergaben gemäß GC-MS-Analysen der Reaktionsgemische den Einbau von Deuterium, wobei die Anzahl eingebauter Deuteriumatome nicht eindeutig festgestellt werden konnte.

Im Anschluss an diese Experimente wurden diverse Versuche zur Variation der Base (LDA, LiHMDS: 1.0 - 2.2 eq.), dem Silylierungsmittel (TMSCl, TESCl: 1.0-5.0 eq.), der Molarität der Lösung, der Reaktionsdauer und -temperatur sowie der Ansatzgröße durchgeführt. Entgegen den Erwartungen konnte jedoch keine Ausbeutesteigerung erreicht werden.

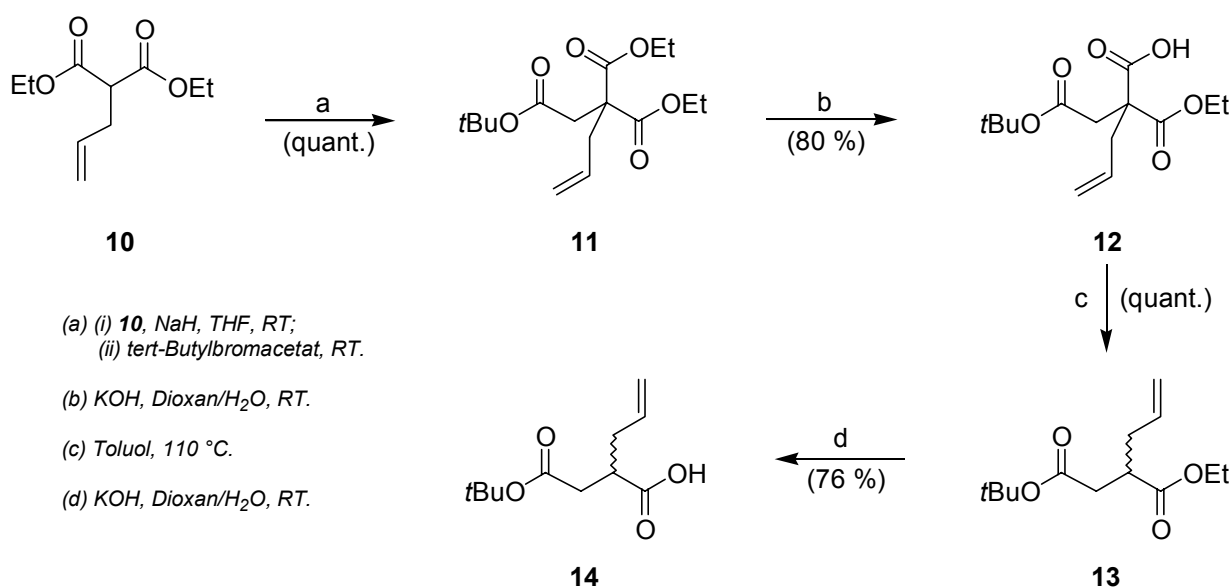
Diesen Befunden zufolge eignet sich **8**, aufgrund der schlechten Verfügbarkeit und im Hinblick auf einen kombinatorischen Ansatz nicht als Kupplungskomponente für Aminosäureester zur Synthese der Amidbausteine **2**.

Dessen ungeachtet ließe sich das Substrat nach der Verknüpfung mit einer entsprechend derivatisierten Aminosäure für erste Versuche zur Untersuchung der Ringschlussmetathese einsetzen. Die Ergebnisse dieser einleitenden Experimente werden in Abschnitt 4.1.1 beschrieben.

3.2 Synthese von 2-Allylbernsteinsäure-*tert*-butylester (14)

Eine weitere, wenngleich aufwendigere, Synthesestrategie zum Aufbau von α -Allylbernsteinsäurederivaten könnte ausgehend von dem bekannten Triester **11**^[26] über die Spaltung der Ethylester und anschließende Decarboxylierung den 2-Allylbernsteinsäure-*tert*-butylester (**14**) als Kupplungskomponente zugänglich machen (Schema 4).

Die Herstellung von **11** verlief entsprechend den Literaturangaben quantitativ und war in großen Ansätzen realisierbar. Entgegen den Erwartungen ergab die Umsetzung von **11** mit einem Überschuss an KOH die Carbonsäure **12**, wodurch sich die geplante Stufenzahl erhöhte. Den Abschluss der Sequenz bildete die thermisch induzierte Decarboxylierung von **13** in Toluol und die nachfolgende Hydrolyse der zweiten Ethylesterfunktion. Das Kupplungssubstrat **14** konnte so im großen Maßstab und einer Gesamtausbeute von 61 % über vier Stufen bereitgestellt werden.



Schema 4: Synthese der Kupplungskomponente **14**.

4 Synthese der Pseudopeptide des Typs 2 und Ringschlussmetathesen zu Makrocyclen.

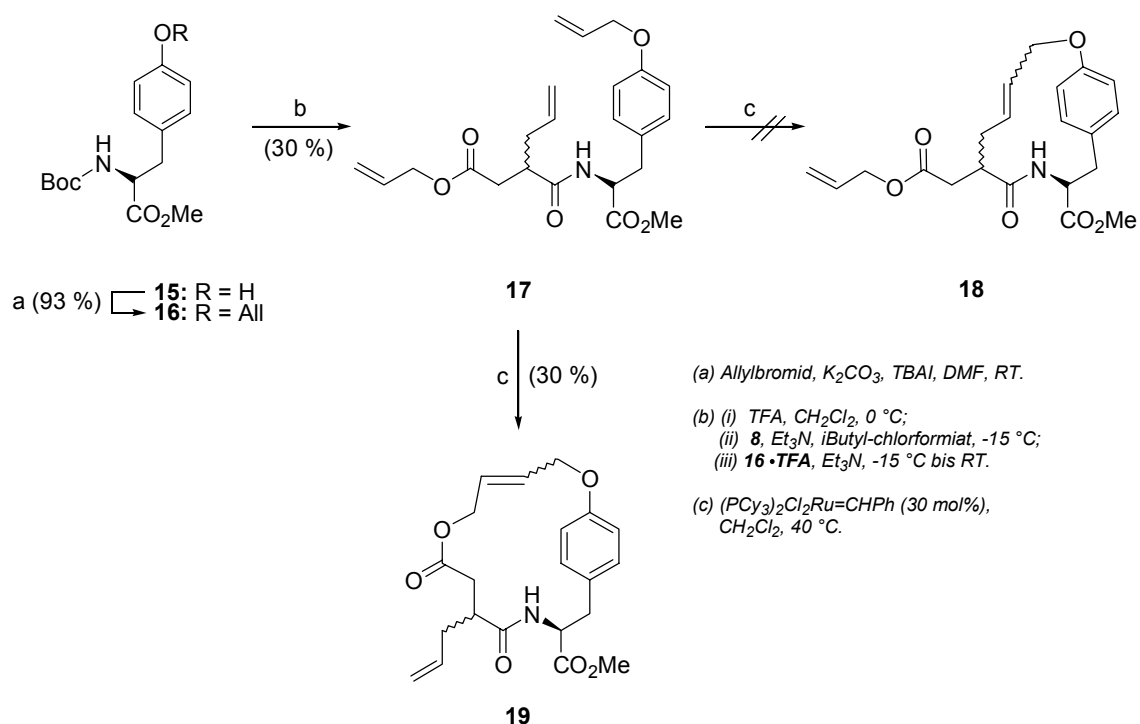
Nach der erfolgreichen Darstellung der beiden α -Allylbernsteinsäurederivate **8** und **14** war es nun von Interesse zu untersuchen, inwieweit die Kupplungsreaktionen mit verschiedenen Aminosäurederivaten des Typs **4** und insbesondere die nachfolgenden Ringschlussmetathesen der Pseudopeptide **2** zu den Leitstrukturen der potentiellen Inhibitoren **1** führen. Zur Prüfung sollten im Rahmen dieser einleitenden Studien Derivate von L-Tyrosin, L-Cystein, L-Lysine und L-Ornitin als repräsentative Beispiele unterschiedlicher Polaritäten und Struktureinheiten verwendet werden. Die für die Ringschlussmetathese benötigten terminalen Alkeneinheiten sollten durch Allylierung bzw. Pentenylierung der Aminosäureseitenketten eingebaut werden. Im Folgenden wird die Synthese der Aminosäurederivate des Typs **4**, die Verknüpfung mit **8** bzw. **14** und der Zugang zu Makrocyclen des Typs **1** mittels Ringschlussmetathese aufgezeigt.

4.1 Derivate von L-Tyrosin

4.1.1 Amidkupplung des *O*-Allyl-tyrosinderivates **16** mit **8** und Ringschlussmetathese

Die Darstellung des Boc-geschützten *O*-Allyl-L-tyrosin-methylesters **16** erfolgte gemäß einer literaturbekannten Vorschrift durch konventionelle Allylierung von **15**.^[27] Zur anschließenden Kupplung mit dem Bernsteinsäurebaustein **8** wurde **16** in das entsprechende TFA-Salz überführt, und die Amidbindung mit **8** mittels einer Aktivierung der Carbonsäurekomponente durch Bildung eines gemischten Anhydrids geknüpft (*Schema 5*).^[28]

Entgegen den Vermutungen führte die Ringschlussmetathese des Amids **17** unter Verwendung des Rutheniumkatalysators (PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh^[29] jedoch nicht zur Ausbildung des erwarteten 12-gliedrigen Cyclus **18**. Durch analytische Untersuchungen des erhaltenen Reaktionsproduktes mittels zweidimensionalen H,H- und C,H-Korrelations-NMR-Spektren (COSY, HMQC) konnte dem Produkt die Struktur **19** eindeutig zugewiesen werden. Die Bildung des Cyclus **19**, einem Konstitutionsisomer von **18**, erfolgte über die Verknüpfung der Allylester- und Allylether-Einheiten des Vorläufers **17** (*Schema 5*).


 Schema 5: Versuch zur Synthese des Makrocyclus **18**.

Diesen experimentellen Befunden zufolge, ist die Ausbildung des größeren Ringes in **19** wohl aufgrund thermodynamischer und sterischer Gesichtspunkte begünstigt. Obgleich die Erwartung nahe lag, dass die elektronenärmere Doppelbindung des Esters im Vergleich zum Allylsubstituenten eine geringere Affinität zum Katalysator aufweisen sollte.

Als Konsequenz dieser Ergebnisse wurde im folgenden der Kupplungsbaustein **14**, der im Gegensatz zu **8** nur einen Allylsubstituenten enthält, zur weiteren Synthese von Metathesevorläufern des Typs **2** eingesetzt.

4.1.2 Versuche zur Ringschlussmetathese der Tyrosinderivate **20** und **24** und Synthese der makrocyclischen Carbonsäure **22**

Basierend auf der Aminosäure L-Tyrosin sollte nun zum Aufbau des gewünschten 12-gliedrigen Ringes die Eignung der Kupplungskomponente **14** untersucht werden.

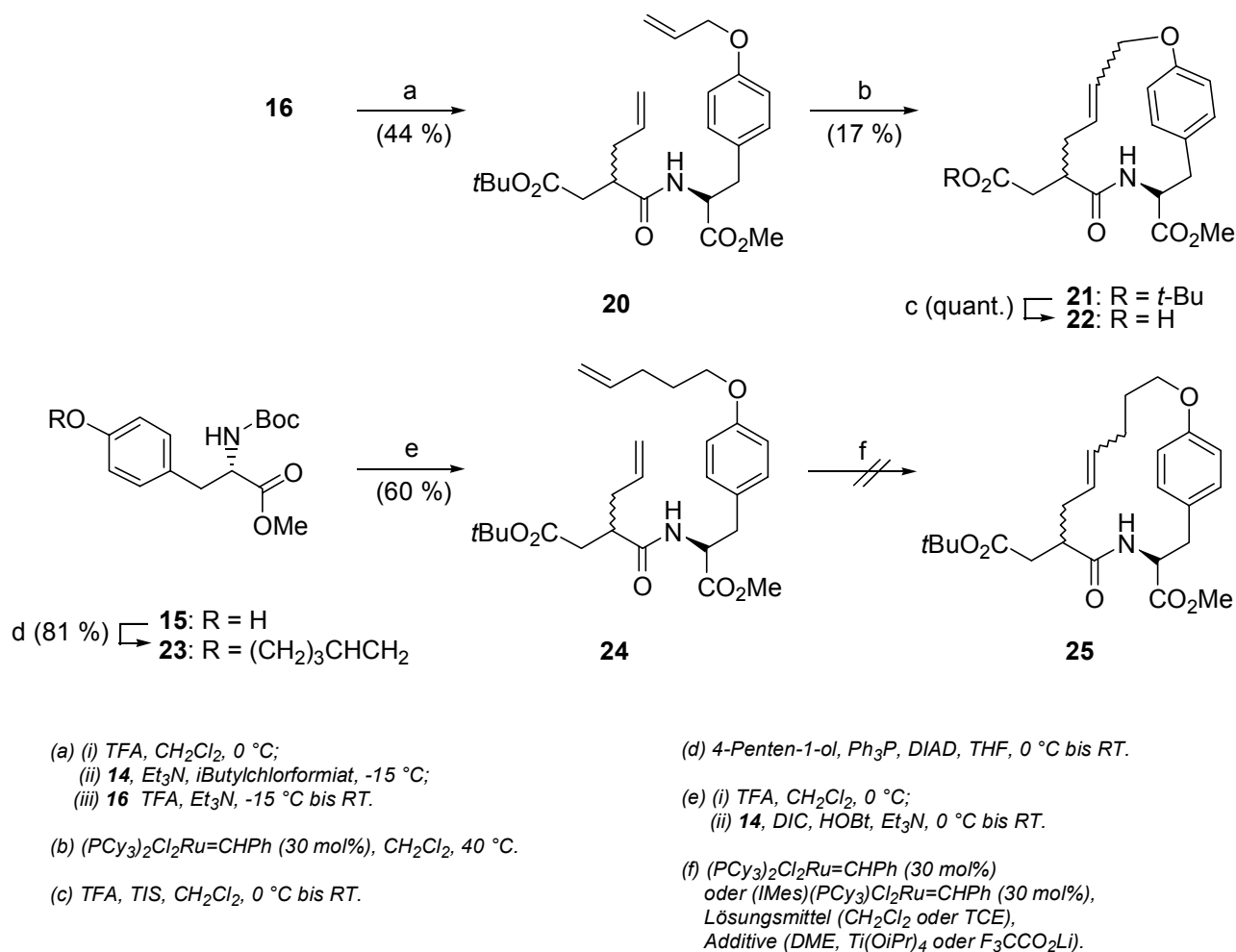
Die Synthese des Pseudopeptides **20** erfolgte durch Amidkupplung zwischen dem TFA-Salz **10** des Tyrosinderivates **16** und dem Bernsteinsäurebaustein **14** in befriedigender Ausbeute (*Schema 6*). Die anschließende Ringschlussmetathese, die zur Vermeidung von **11** Dimerisierungsprozessen in hoher Verdünnung (0.6 mM) durchgeführt werden musste,^[17] lieferte den gewünschten Makrocyclus **21**. Erwartungsgemäß fiel **21** in Form eines E/Z-Isomerengemisches an.^[16,17] Im Hinblick auf einen kombinatorischen Ansatz wurden keine Versuche zur Trennung der Isomeren unternommen.

Die Konstitution des 12-gliedrigen Cyclus **21** konnte eindeutig anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen sichergestellt werden. Die geringe Ausbeute von 17 % an **21** könnte auf eine erhöhte Ringspannung zurückführbar sein, wodurch auch die unerwartete Bildung des Makrocyclus **19** (*Schema 5*) begründbar wird.

Die Überführung von **21** in die gewünschte Carbonsäure **22** gelang problemlos unter Zusatz von Triisopropylsilan (TIS) als Kationenfänger.^[30] **12**

Um Aussagen bezüglich der Ringspannung von **21** machen zu können, wurde die Darstellung des 14-gliedrigen Ringes **25** (*Schema 6*) in Angriff genommen. Durch das um eine C₂-Einheit größere Analoga ließe sich zudem der Einfluss der Ringgröße auf die Inhibierung der Metalloproteasen überprüfen.

Das pentenylierte L-Tyrosinderivat **23** konnte unter Mitsunobu-Bedingungen erhalten und **13** durch Amidkupplung mit **14** in den Metathesevorläufer **24** überführt werden. Die Behandlung **14** von **24** mit (PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh führte jedoch nur zur Isolation des Ausgangsmaterials **24** zusammen mit geringen Mengen an Dimeren. Die Bildung des Makrocyclus **25** konnte nicht beobachtet werden (*Schema 6*).


 Schema 6: Darstellung der makrocyclischen Carbonsäure **22** und Versuche zur RCM von **24**.

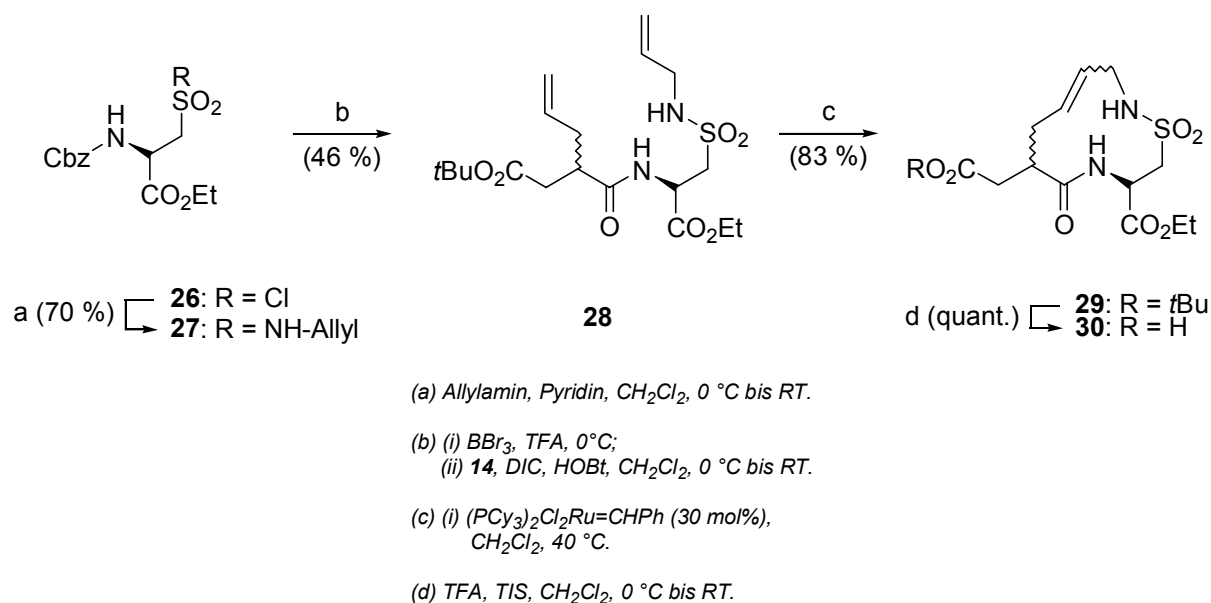
In diversen Ringschlussmetathesen gelang eine erhebliche Optimierung der Ausbeuten durch Zusatz von Additiven. Beispielsweise haben 1,2-Dimethoxyethan (DME), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{Li}$ die Eigenschaft, an die Carbonylfunktionen von Peptiden zu koordinieren und sie damit von möglichen Wechselwirkungen mit dem Katalysator fernzuhalten.^[31] Diese Varianten wurden bei den Ringschlussmetathesen von **20** und **24** angewendet.

Sowohl die Durchführung der Umsetzungen in 1,1,2-Trichloroethan (TCE),^[31] wodurch eine erhöhte Reaktionstemperatur erreicht werden kann, als auch der Einsatz der genannten Additive hatten jedoch keinen Einfluss auf die Makrocyclisierungen von **20** und **24**. Ferner konnte auch die Anwendung des Rutheniumkatalysators (IMes) $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ ^[32] keine Ausbeutesteigerung an **20**, bzw. Bildung von **24** initiieren.

4.2 Derivate von L-Cystein

Es wurde vermutet, dass die potentielle Aktivität der Leitstrukturen **1** gegenüber Metalloproteasen sowohl von der Ringgröße der cyclischen Struktureinheit, als auch von deren Polarität abhängig ist. Um erste Hinweise auf den Einfluss polarer Funktionalitäten zu erhalten, war geplant, eine Sulfonamid-Einheit in den Makrocyclus **1** zu integrieren. Dazu wurde die in *Schema 7* aufgezeigte Synthesestrategie ausgehend von dem literaturbekannten Substrat **26**^[33] entwickelt.

Die dreistufige Darstellung von **26** gelang dabei durch Cbz-Schützung von L-Cystin, Veresterung in Gegenwart von Thionylchlorid und nachfolgender chlorvermittelter oxidativer Spaltung der Disulfidbrücke.^[33] Die anschließende Umsetzung mit Allylamin lieferte den Baustein **27**,^[34] der nach Abspaltung der Cbz Schutzgruppe^[35] und Kupplung mit **14** in den Metathesevorläufer **28** überführt werden konnte.



*Schema 7: Darstellung der makrocyclischen Carbonsäure **30**.*

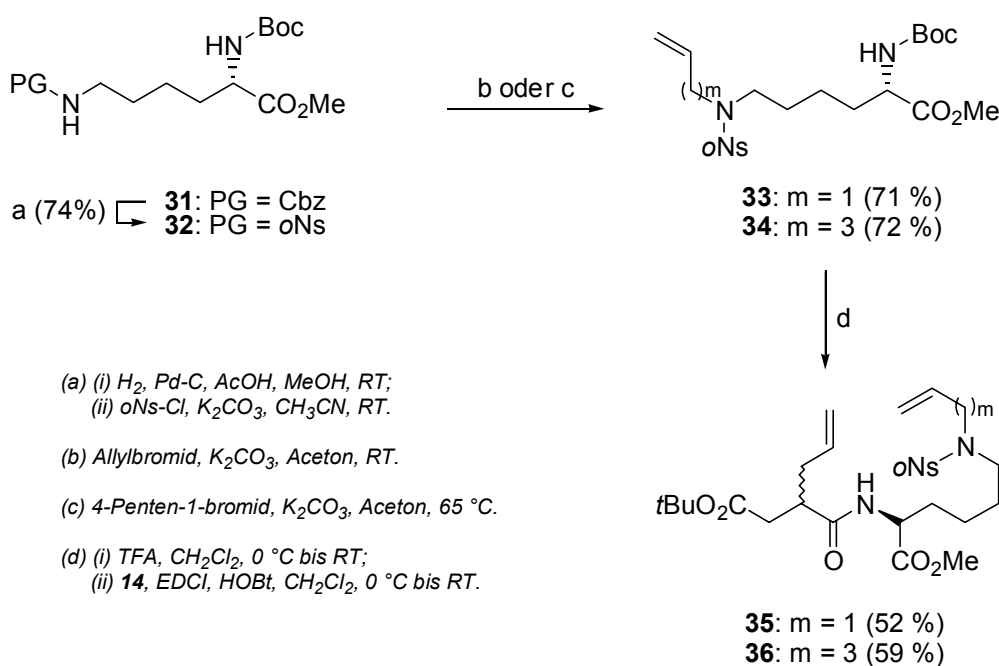
In der Tat führte die Reaktion von **28** in Gegenwart von $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ in guter Ausbeute (83 %) zu dem gewünschten 11-gliedrigen Cyclus **29**, der anschließend durch Behandlung mit TFA zur entsprechenden Carbonsäure **30** umgesetzt wurde.^[30]

4.3 Derivate von L-Lysin

Die Strategie zur Darstellung von *N*-alkenylierten L-Lysinestern und der anschließenden Bildung der Bernsteinsäurederivate **35** und **36** ist in *Schema 8* beschrieben. Die Synthese geht dabei von dem Cbz-geschützten Lysinester **31** aus, dessen Darstellung gemäß der Literaturvorschrift erfolgte.^[36]

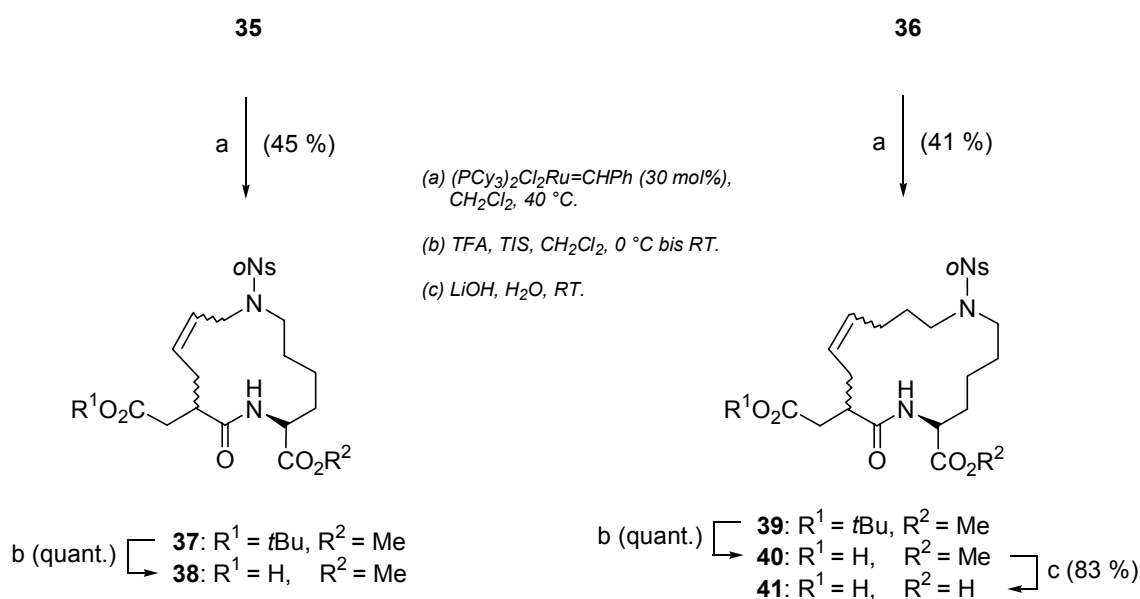
Um eine regioselektive *N*-Alkylierung der Seitenkette in Gegenwart der Boc-Carbamatfunktionalität zu erreichen, wurde die Cbz-Gruppe hydrogenolytisch entfernt und durch eine *o*-Nosyleinheit ersetzt.

Erwartungsgemäß resultierten durch nukleophile Substitution von **32** mit Allylbromid bzw. 4-Pentenyl-1-bromid in Gegenwart von K₂CO₃ die olefinierten Lysinester **33** und **34** in guten Ausbeuten. Die nachfolgenden Protokolle zur Amidkupplung mit dem Bernsteinsäurebaustein **14** (siehe *Schema 8*) lieferten die Metathesevorläufer **35** und **36**.



Schema 8: Darstellung der Metathesevorläufer 35 und 36.

Die anschließenden Ringschlussmetathesen der Diene **35** und **36** führten zur Bildung der 13- bzw. 15-gliedrigen Makrocyclen **37** und **39**, die unter sauren bzw. basischen Bedingungen in die gewünschten Carbonsäuren **38** und **41** überführt werden konnten (*Schema 9*).^[30]



Schema 9: Ringschlussmetathesen der Diene **35** und **36** und Synthese der makrocyclischen Carbonsäuren **38** und **41**.

4.4 Derivate von L-Ornitin

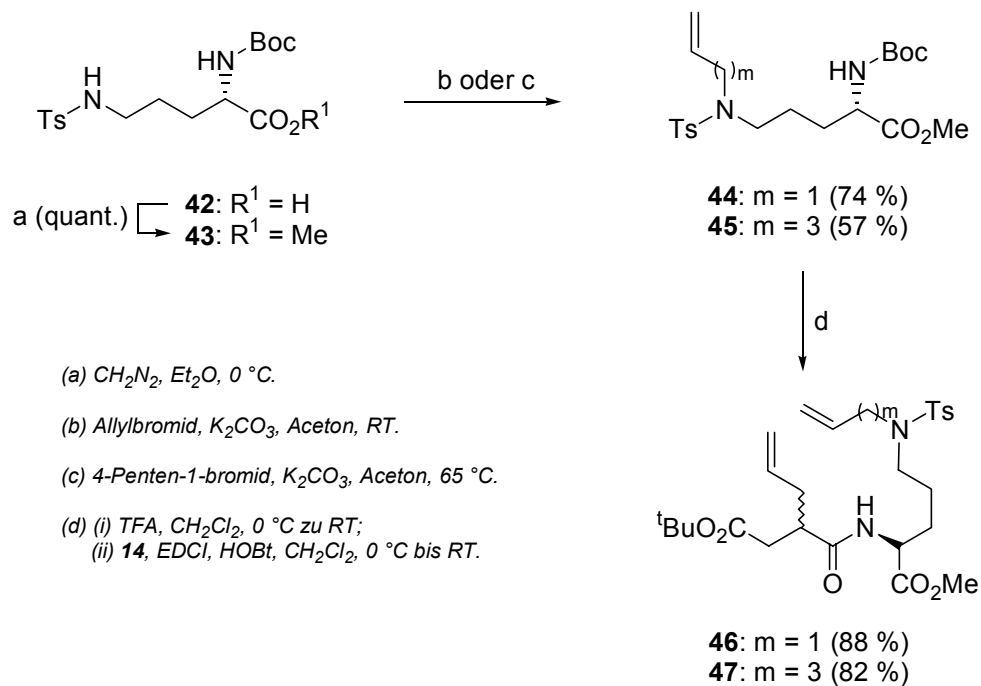
Durch die erfolgreiche Synthese der beiden Lactamringe **37** und **39** animiert, sollte nun die Aminosäure L-Ornitin als Ausgangsmaterial zum Aufbau der homologen 12- und 14-gliedrigen Makrocyclen **48** und **51** Verwendung finden (Schema 11).

Wie schon bei der Darstellung der Lysinderivate aufgezeigt, bestand das Problem in der regioselektiven *N*-Alkenylierung der Seitenkette dieser difunktionellen Aminosäure. Demnach konnten auch bei der vorliegenden Strategie nur die entsprechenden Sulfonamide als Vorläufer der Alkenylierungen eingesetzt werden.

Die Einführung einer *N*-Tosylgruppe in die Seitenkette von L-Ornitin gelang entsprechend einer literaturbekannten Vorschrift durch Komplexierung mit CuCO₃·Cu(OH)₂, Umsetzung mit Tosylchlorid und anschließender Freisetzung des Aminosäurederivates mit Na₂EDTA.^[37] Die Synthese des gewünschten orthogonal geschützten Bausteins **42** erfolgte durch Reaktion mit Boc₂O und katalytischen Mengen DMAP, wodurch das Ausgangsmaterial in wenigen Stufen zur Verfügung gestellt werden konnte.^[38]

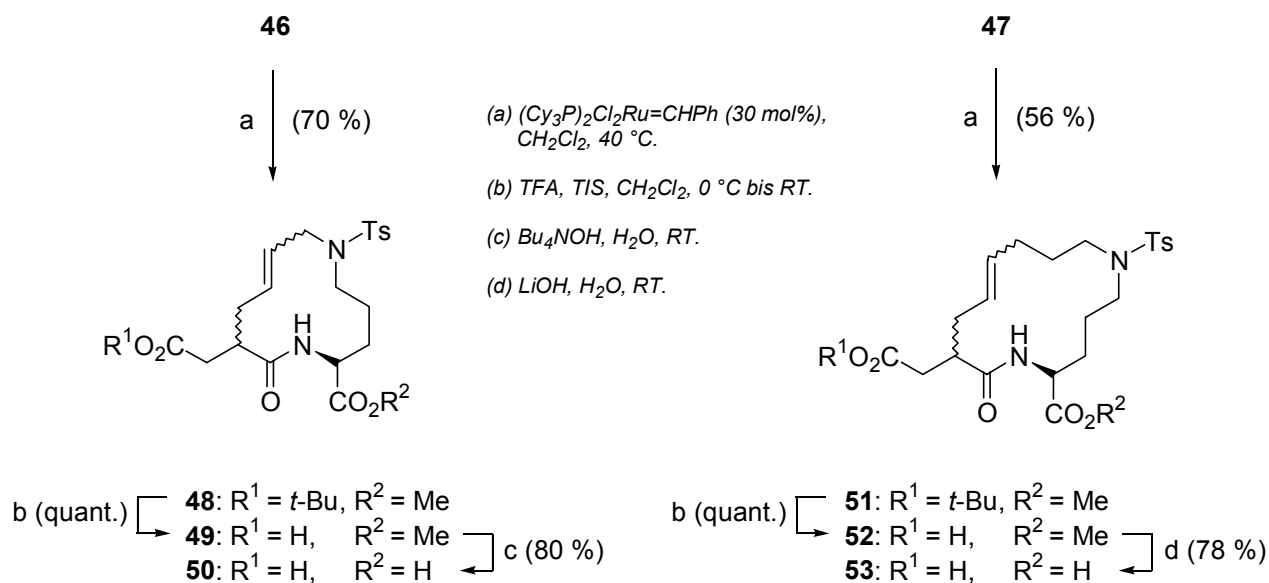
Gemäß der Synthesestrategie in Schema 10 wurde die Ts-geschützte Aminosäure **42** mit **28** Diazomethan verestert und anschließend zu den *N*-allylierten bzw. *N*-pentenylierten Kupplungsvorläufern **44** und **45** umgesetzt. Durch die Anwendung eines ↓

Kupplungsprotokolls, welches auf dem Einsatz eines wasserlöslichen Carbodiimids (EDCI) **32** beruht,^[39] gelang es, die Diene **46** und **47** in sehr guten Ausbeuten (88 % und 82 %) darzustellen.



Schema 10: Darstellung der Metathesevorläufer **46** und **47**.

Erwartungsgemäß ließen sich die Diene **46** und **47** in Anwesenheit von $(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh$ **33** zu den Lactamen **48** und **51** cyclisieren. Die nachfolgende Spaltung der *tert*-Butylester mit TFA und die basische Hydrolyse der Methylester lieferten die gewünschten Dicarbonsäuren **50** und **53** (Schema 11). **38**



Schema 11: Ringschlussmetathesen der Diene **46** und **47** und Synthese der makrocyclischen Dicarbonsäuren **50** und **53**.

5 Zusammenfassung des Projektes

Das Ziel dieses Forschungsprojektes war die Synthese potentieller makrocyclischer Metalloproteaseinhibitoren. Die Leitstruktur der Inhibitoren sollte eine Bernsteinsäure-Einheit aufweisen, die über eine Amidbindung mit einer entsprechend derivatisierten Aminosäure verknüpft ist.

Um die Affinität der potentiellen Hemmstoffe zum Rezeptor zu erhöhen, sollten die Möglichkeiten der Konformationsänderungen eingeschränkt werden. Dazu sollte eine cyclische Struktureinheit in die Molekülarchitektur implementiert werden, indem man die P1' und P2' Gruppen über eine Makrocyclisierung verknüpfte. Als Methode der Wahl bot sich die Ringschlussmetathese an.

Diesen strukturellen Forderungen zufolge bestand die Aufgabe darin, einen in α -Position allylierten Bernsteinsäuremonoester als Kupplungsbaustein für verschiedene, in der Seitenkette alkenylierte Aminosäurederivate bereit zu stellen. Als repräsentative Beispiele unterschiedlicher Polaritäten und Struktureinheiten wurden für diese einleitenden Studien die Aminosäuren L-Tyrosin, L-Cystein, L-Lysin und L-Ornitin ausgewählt.

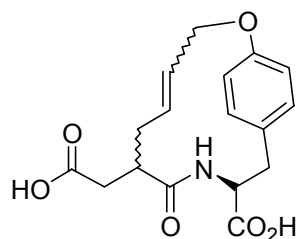
Die Ireland-Claisen Umlagerung von Bernsteinsäurediallylester (**7**) lieferte den α -allylsubstituierten Bernsteinsäuremonoallylester **8** nach Optimierung der Reaktions-

bedingungen in lediglich 15 % Ausbeute (*Schema 3*). Der Einsatz dieser Verbindung als Kupplungskomponente zur Darstellung des makrocyclischen Tyrosinderivates **18** bewährte sich nicht, da die Allylestereinheit entgegen den Erwartungen zu der Verbindung **19** cyclisierte (*Schema 5*).

Durch ein vierstufiges Syntheseprotokoll konnte der Bernsteinsäuremono-*tert*-butylester **14** ausgehend von dem Allylmalonat **10** hergestellt (*Schema 4*) und erfolgreich zur Darstellung des 12-gliedrigen Tyrosinderivates **22** verwendet werden (*Schema 6*). Das pentenylierte Amid **24** ließ sich dagegen nicht in den zu **22** homologen 14-gliedrigen Makrocyclus **25** überführen (*Schema 6*).

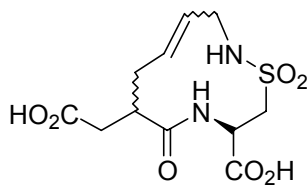
Die Synthese von den in der Seitenkette alkenylierten Aminosäurederivaten **27**, **33**, **34**, **44**, **45** erfolgte durch die Anwendung etablierter Reaktionsbedingungen. Aus der Amidkupplung mit **14** resultierten die entsprechenden Pseudopeptide des Typs **2**, die in Gegenwart des Rutheniumkatalysators $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ in geringen bis guten Ausbeuten (17 - 83 %) zu den entsprechenden Vorläufern der Leitstrukturen **1** cyclisierten. Durch saure bzw. basische Spaltung der Esterfunktionalitäten wurden die Mono- und entsprechenden Dicarbonsäuren des Typs **1** dargestellt.

Dadurch konnten sechs potentielle Inhibitoren, die sich durch ihre Ringgröße (11 bis 15) und durch die Polarität ihrer cyclischen Struktureinheit unterscheiden, durch effiziente Syntheseprotokolle zur Verfügung gestellt werden (*Abbildung 3*).



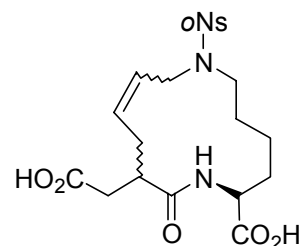
7 Stufen ausgehend von
L-Tyrosin

(Schema 6)



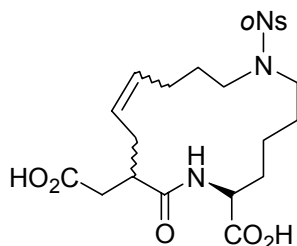
8 Stufen ausgehend von
L-Cystin

(Schema 7)



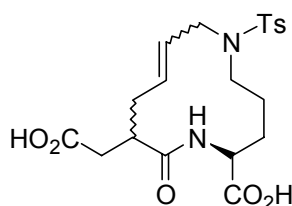
9 Stufen ausgehend von
L-Lysin

(Schema 8/9)



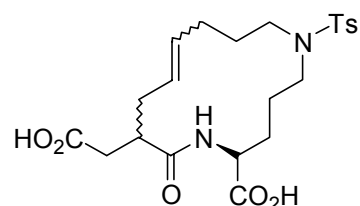
9 Stufen ausgehend von
L-Lysin

(Schema 8/9)



8 Stufen ausgehend von
L-Ornithin

(Schema 10/11)



8 Stufen ausgehend von
L-Ornithin

(Schema 10/11)

Abbildung 3: Synthetisierte makrocyclische Amide.⁴

Im biologischen Screening zeigten die makrocyclischen Mono- und Dicarbonsäuren bezüglich ihrer Aktivität gegenüber den Metalloproteasen ACE, NEP und ECE-1 jedoch entgegen den Erwartungen keinen signifikanten Inhibierungseffekt.^[13] Die Hemmung der Proteasen erfolgte erst in Konzentrationen von größer 1000 nM, was einen möglichen Einsatz als Pharmazeutikum ausschließt.

⁴ Die Anzahl der Synthesestufen wurde zum besseren Vergleich ausgehend von den reinen Aminosäuren bestimmt, obwohl geschützte Aminosäurederivate als Vorläufer der Makrocyclen kommerziell erhältlich sind.

6 **Ausblick**

Um das gesamte Potential dieser effizienten Synthesestrategie nutzen zu können, wäre es denkbar, den Kupplungsbaustein **14** an die feste Phase anzubinden, um dadurch einen effektiven kombinatorischen Ansatz zu etablieren. Die einfache und in wenigen Stufen realisierbare Bereitstellung verschiedenster, in der Seitenkette alkenylierter, Aminosäuren ermöglicht die Synthese einer Vielzahl von Pseudopeptiden des Typs **2**. Die Toleranz der Ringschlussmetathese gegenüber diversen funktionellen Gruppen in Kombination mit ihrer einfachen experimentellen Durchführung könnte dann den Zugang zu einer Bibliothek strukturell unterschiedlicher Inhibitoren des Typs **1** eröffnen.

7 Experimenteller Teil

Generelle Methoden und Materialien

^1H NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AM 400 und DRX 500 der Firma *Bruker* bei 400 MHz bzw. 500 MHz aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm angegeben. Als externer Standard diente Tetramethylsilan. Die Anzahl der Protonen wurde durch Integration der Signale bestimmt. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett, br = breites Signal.

^{13}C NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AM 400 und DRX 500 der Firma *Bruker* bei 100.6 MHz bzw. 125.7 MHz aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm angegeben. Als externer Standard diente Tetramethylsilan. Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch DEPT-Messungen ermittelt.

IR-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* Spektrometer 881 als ATR (*Attenuated Total Reflectance*) gemessen. Die Banden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Bandenintensitäten sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittelstark, w = schwach, br = breite Bande.

MS- und **HR-MS**-Spektren wurden auf einem *Finnigan* MAT 95 SQ oder *Varian* MAT 711 aufgenommen. Die Proben wurden über einen Direkteinlass gemessen und bei einem Ionisierungspotential von 70 eV durch Elektronenstoß ionisiert. Die Verdampfungstemperatur wurde jeweils vermerkt. Die relativen Signalintensitäten sind als Prozentwerte in runden Klammern, die Hauptfragmente in eckigen Klammern angegeben.

Schmelzpunkte wurden mit einem *Leica* Galen Heiztischmikroskop mit einer Steuereinheit von *Wagner-Munz* bestimmt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario EI der Firma *Analytik Jena* durchgeführt.

Die metallorganischen Reaktionsschritte wurden in einer Inertgasbox MB 120 BG der Firma *MBraun* unter Stickstoffatmosphäre oder mit Schlenktechnik in Apparaturen durchgeführt, die im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und mit Schutzgas befüllt wurden. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Stickstoff gespült.

Diethylether wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, über Natriumdraht/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Kaliumhydroxid und CuI vorgetrocknet, über Natrium/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

nHexan wurde in einer Stickstoffatmosphäre destilliert und durch Einpressen von Natriumdraht getrocknet.

Methanol wurde in einer Stickstoffatmosphäre über Magnesium getrocknet, unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid in einer Stickstoffatmosphäre getrocknet, unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

DMSO und DMF wurden in p. a., bzw. absolut Qualität bezogen.

Deuteriertes Chloroform (CDCl₃) (Merck, 99.5 %), deuteriertes Methanol (d₄-MeOH) (Deutero, 99.5 %), deuteriertes Dimethylsulfoxid (d₆-DMSO) und Deuterowasser (D₂O) (Deutero, 99.5 %) wurden ohne weitere Behandlung eingesetzt.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator 254 der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm) entwickelt. Zur Detektion wurden UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder Sprühreagenzien (Kaliumpermanganat-Lösung in Wasser, Molybdätophosphorsäure-Lösung in Essigsäure) verwendet.

Säulenchromatographien wurden mit Flash-Kieselgel der Firma *Merck* (Korngröße 0.040-0.063 mm) bei 0.8 - 1.0 bar Überdruck durchgeführt.

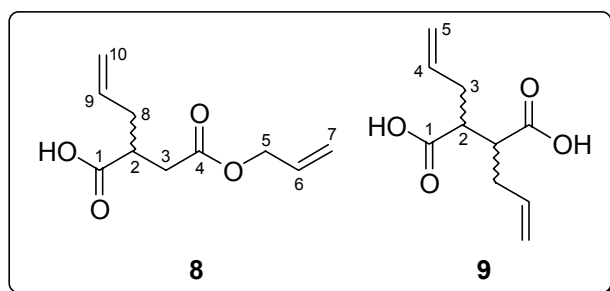
Chemische Namen für die synthetisierten Verbindungen wurden mit dem BEILSTEIN AutoNom Programm Version 4.0 erstellt und entsprechen der Beilstein Nomenklatur. In einigen Fällen, insbesondere bei der Benennung von Aminosäurederivaten, wurde zum besseren Verständnis von dieser Nomenklatur abgewichen. Die Nummerierung der Atome in

den Abbildungen dient ausschließlich der Signalzuordnung der NMR-Spektren und entspricht nicht der Nummerierung im Namen.

Anmerkung: Es wurden keine Versuche unternommen, die Diastereomerengemische zu trennen. Weder die Diastereomerenüberschüsse, noch die E/Z-Verhältnisse wurden bestimmt.

Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten:

1: Darstellung von 2-Allylbernsteinsäure-4-allylester (8) und 2,3-Diallylbernsteinsäure (9)



Eine Lösung von Diisopropylamin (1.7 ml, 12.1 mmol) in THF (20 ml) wird bei 0 °C mit einer Lösung von Butyllithium in *n*Hexan (6.9 ml, 11.1 mmol, 1.6M) versetzt, 15 min gerührt und auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe von Bernsteinsäure-

diallylester 7 (2.0 g, 10.1 mmol) wird die Lösung 1 h gerührt, mit TMSCl (1.3 ml, 10.1 mmol) behandelt und innerhalb 1 h auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird anschließend 4 h zum Sieden erhitzt, nach Abkühlung auf RT mit MeOH (3 ml) versetzt und 15 min gerührt. Nach Zugabe einer ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) extrahiert man mit MTBE (2 x 10 ml), säuert die wässrige Phase mit konz. HCl an und extrahiert mit CH₂Cl₂ (5 x 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingedunstet, wobei sich ein Niederschlag bildet. Nach Filtration und Trocknen erhält man 9 (80 mg, 4%) als farblosen Feststoff. Dem Filtrat wird das Lösungsmittel i. Vak. entzogen, und man erhält 8 (300 mg, 15%) als farbloses Öl.

Charakterisierung von 8:

¹H NMR (500 MHz, [d₄]-MeOH): δ = 2.29 (m, 1H, H-8), 2.40 (m, 1H, H-8), 2.47 (dd, *J* = 17, 5 Hz, 1H, H-3), 2.64 (dd, *J* = 17, 9 Hz, 1H, H-3), 2.86 (m, 1H, H-2), 4.55 (dt, *J* = 6, 1 Hz, 2H, H-5), 5.05 (m, 2H, H-10), 5.18 (dt, *J* = 10, 1 Hz, 1H, H-7, *Z*), 5.28 (dt, *J* = 18, 1 Hz, 1H, H-7, *E*), 5.75 (ddt, *J* = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-9), 5.90 (ddt, *J* = 17, 11, 5 Hz, 1H, H-6).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 34.7 (CH_2 , C-3), 35.6 (CH_2 , C-8), 53.2 (CH , C-2), 65.41 (CH_2 , C-5), 118.2, 118.4 (CH_2 , C-7, C-10), 131.9, 134.1 (CH , C-6, C-9), 164.7 (C_q , C-4), 171.5 (C_q , C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3082 (m), 2938 (m), 1736 (s), 1710 (s), 1171 (s), 990 (m), 923 (m).

MS (EI, 70 °C), m/z (%): 198 ($[\text{M}^+]$, <1), 180 (5), 152 (23), 123 (47), 101 (80), 67 (100), 55 (68).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$, M^+): ber. 198.0892, gef. 198.0892.

Charakterisierung von **9**:

^1H NMR (500 MHz, $[\text{d}_4]$ -MeOH): δ = 2.30 (m, 4H, H-3), 2.62 (m, 2H, H-2), 5.02 (dt, J = 10, 1 Hz, 2H, H-5, *Z*), 5.06 (dt, J = 17, 1 Hz, 2H, H-5, *E*), 5.76 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 2H, H-4).

^{13}C NMR (67.5 MHz, $[\text{d}_4]$ -MeOH): δ = 34.6 (CH_2 , C-3), 47.6 (CH , C-2), 116.2 (CH_2 , C-5), 134.7 (CH , C-4), 175.58 (C_q , C-1).

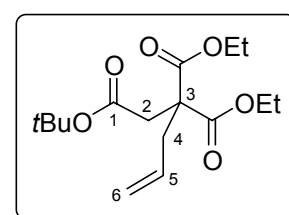
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 835 (w), 921 (m), 995 (w), 1198 (m), 1260 (m), 1279 (m), 1403 (m), 1421 (m), 1441 (m), 1643 (w), 1693 (s), 2661 (w), 2912 (m), 2983 (m), 3008 (m), 3080 (m).

MS (EI, 100 °C), m/z (%): 180 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 13), 162 (9), 152 (30), 135 (83), 111 (36), 107 (75), 99 (98), 81 (100), 67 (83), 55 (75).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, M^+): ber. 180.0786, gef. 180.0784.

2: Darstellung von *tert*-Butyl-3,3-diethoxycarbonyl-5-hexenoat (**11**)

Diethylallylmalonat (8.0 g, 40 mmol) wird in THF (80 ml) gelöst, mit NaH (1.2 g, 48 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe



von *tert*-Butylbromacetat (7.7 ml, 48 mmol) wird die Reaktionsmischung 13 h bei RT gerührt. Anschließend wird 3*N* HCl (30 ml) zugegeben, die Mischung mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (CH₂Cl₂), und man isoliert **11** (12.7 g, 100%) als farbloses Öl.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 6H, COOCH₂CH₃), 1.42 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.75 (dt, *J* = 7, 1 Hz, 2H, H-4), 2.87 (s, 2H, H-2), 4.18 (q, *J* = 7 Hz, 4H, COOCH₂CH₃), 5.07-5.14 (m, 2H, H-6), 5.68 (ddt, *J* = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃, COOCH₂CH₃), 28.0 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 37.5, 38.4 (CH₂, C-2, C-4), 55.4 (C_q, C-3), 61.6 (CH₂, COOCH₂CH₃), 81.2 (C_q, COOC(CH₃)₃), 119.6 (CH₂, C-6), 132.4 (CH, C-5), 169.5, 170.1 (C_q, COOCH₂CH₃, C-1).

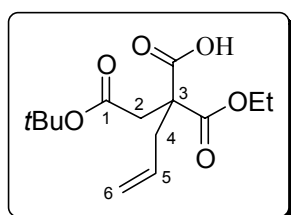
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2981 (m), 1732 (s), 1445 (w), 1367 (m), 1150 (s), 1033 (w), 922 (w).

MS (EI, 80 °C), *m/z* (%): 258 ([*(M-tBu)*⁺], 77), 241 (57), 212 (70), 167 (93), 139 (67), 86 (100), 57 (84).

HR-MS (C₁₂H₁₈O₆, (*M-tBu*)⁺): ber. 258.1103, gef. 258.1103.

CHN-Analyse (C₁₆H₂₆O₆): ber. C 61.13 %, H 8.34 %;
gef. C 60.83 %, H 8.00 %.

3: Darstellung von 2-Allyl-2-*tert*-butoxycarbonylmethyl-malonsäuremonoethylester (**12**)



Zu einer Lösung des Triesters **11** (4.0 g, 13 mmol) in Dioxan/H₂O (100 ml, 1:1) wird KOH (2.9 g, 51 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von NaOAc (320 mg) wird die Suspension mit konz. HCl angesäuert (pH = 4). Die Lösung wird mit EtOAc extrahiert (3 x 30 ml), mit ges.

NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man isoliert **12** (2.9 g, 80%) als farbloses Öl.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.41 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.54 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H, H-4), 2.65 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H, H-4), 2.88 (d, J = 17 Hz, 1H, H-2), 3.10 (d, J = 17 Hz, 1H, H-2), 4.27 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.09-5.19 (m, 2H, H-6), 5.68 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-5).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 28.0 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 40.5, 41.2 (CH_2 , C-2, C-4), 54.5 (C_q , C-3), 62.9 (CH_2 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 82.2 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 120.5 (CH_2 , C-6), 130.8 (CH, C-5), 169.9, 172.2 (C_q , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3255 (br), 3081 (w), 2981 (m), 1731 (s), 1445 (w), 1368 (s), 1155 (s), 997 (w), 924 (w).

MS (EI, 70 °C), m/z (%): 230 ($[(\text{M}-t\text{Bu})^+]$, 7), 213 (10), 168 (8), 140 (15), 57 (100).

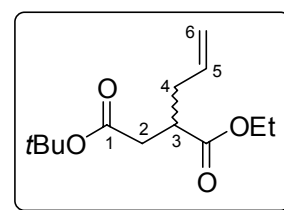
HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$, $(\text{M}-t\text{Bu})^+$): ber. 230.0790, gef. 230.0792.

4: Darstellung von *tert*-Butyl-3-ethoxycarbonyl-5-hexenoat (**13**)

Die Carbonsäure **12** (2.0 g, 7 mmol) wird in Toluol gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man **13** (1.7 g, 100 %) als farbloses Öl.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.23 (m, 1H, H-4), 2.30-2.41 (m, 2H, H-4, H-2), 2.56 (dd, J = 17, 9 Hz, 1H, H-2), 2.82 (m, 1H, H-3), 4.11 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.99-5.06 (m, 2H, H-6), 5.68 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-5).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (CH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 28.0 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 36.0, 36.5 (CH_2 , C-2, C-4), 41.0 (CH, C-3), 60.6 (CH_2 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 80.7 (C_q ,



COOC(CH₃)₃), 117.6 (CH₂, C-6), 134.7 (CH, C-5), 171.1 (C_q), 174.3 (C_q, COOCH₂CH₃, C-1).

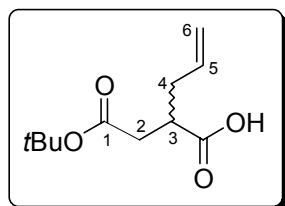
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2980 (m), 1732 (s), 1446 (w), 1367 (m), 1152 (s), 1043 (w), 918 (w).

MS (EI, 80 °C) m/z (%): 186 [(M-*t*Bu)⁺], 15), 169 (26), 140 (19), 57 (100).

HR-MS (C₉H₁₄O₄, (M-*t*Bu)⁺): ber. 186.0892, gef. 186.0985.

CHN-Analyse (C₁₆H₂₆O₆): ber. C 64.44 %, H 9.15 %;
gef. C 64.14 %, H 8.89 %.

5: Darstellung von 2-Allylbernsteinsäure-4-*tert*-butylester (**14**)



Der Diester **13** (2.20 g, 9 mmol) wird in Dioxan/H₂O (1:1, 50 ml) gelöst und mit KOH (0.77 g, 14 mmol) behandelt. Die Lösung wird 15 h bei RT gerührt, nach Zugabe von NaOAc (180 mg) auf 0 °C gekühlt und mit konz. HCl angesäuert (pH 4). Die Mischung wird mit EtOAc extrahiert (3 x 20 ml), mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Mg₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes (*n*Hexan/EtOAc 3:1) isoliert man **14** (1.46 g, 76%) als farbloses Öl.

R_f = 0.26 (*n*Hexan /EtOAc 2:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.31 (m, 1H, H-4), 2.38-2.51 (m, 2H, H-4, H-2), 2.60 (dd, J = 17, 9 Hz, 1H, H-2), 2.90 (m, 1H, H-3), 5.06-5.13 (m, 2H, H-6), 5.74 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 35.7, 36.3 (CH₂, C-2, C-4), 40.9 (CH, C-3), 81.2 (C_q, COOC(CH₃)₃), 118.1 (CH₂, C-6), 134.3 (CH, C-5), 171.1 (C_q, C-1), 179.4 (C_q, COOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3080 (br), 2980 (m), 1731 (s), 1710 (s), 1445 (w), 1368 (m), 1154 (s), 920 (m) cm^{-1} .

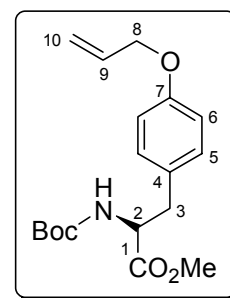
MS (EI), m/z (%): 215 ($[(M+H)^+]$, <1), 199 (<1), 158 (8), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$, $(M-\text{CH}_3)^+$): ber. 199.0970, gef. 199.0973.

CHN-Analyse ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$): ber. C 61.66 %, H 8.47 %;
gef. C 62.06 %, H 8.49 %.

6: Darstellung von *O*-Allyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-tyrosin, Methylester (**16**)

(*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxyphenyl)-propion-säuremethylester **15** (2.80 g, 8.4 mmol), Kaliumcarbonat (1.80 g, 12.6 mmol) und TBAI (0.29 g, 0.8 mmol) werden in DMF (30 ml) gelöst und nach Zusatz von Allylbromid (1 ml, 12.0 mmol) 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1M KHSO_4 -Lösung neutralisiert, mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man **16** (2.62 g, 93%) als farbloses Öl.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 3.02 (m, 2H, H-3), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 4.51 (dt, J = 5, 1 Hz, 2H, H-8), 4.53 (m, 1H, H-2), 4.95 (br d, J = 8 Hz, 1H, NH), 5.28 (ddt, J = 10, 2, 1 Hz, 1H, H-10, *Z*), 5.40 (ddt, J = 17, 2, 1 Hz, 1H, H-10, *E*), 6.05 (ddt, J = 17, 11, 5 Hz, 1H, H-9), 6.85 (d, J = 9 Hz, 2H, H-6), 7.02 (d, J = 9 Hz, 2H, H-5).

^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3): δ = 28.3 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 37.5 (CH_2 , C-3), 52.2 (CH_3 , COOCH_3), 54.6 (CH, C-2), 68.9 (CH_2 , C-8), 79.9 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 114.9 (CH, C-9), 117.7 (CH_2 , C-10), 128.2 (C_q , C-4), 130.3 (CH, C-5), 133.4 (CH, C-6), 155.2 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 157.8 (C_q , C-7), 172.5 (C_q , COOCH_3).

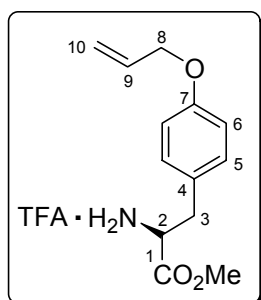
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 827 (w), 927 (w), 998 (m), 1021 (m), 1058 (m), 1167 (s), 1222 (s), 1245 (s), 1298 (m), 1366 (s), 1437 (w), 1512 (s), 1612 (w), 1715 (s), 1746 (s), 2869 (w), 2933 (m), 2953 (m), 2978 (m), 3370 (w), 3435 (w).

MS (EI, 100 °C), m/z (%): 335 ($[M]^+$, <1), 279 (4), 262 (10), 218 (83), 147 (100), 107 (13), 57 (39).

HR-MS: ($C_{18}H_{25}NO_5$, M^+): ber. 335.1733, gef. 335.1732.

CHN-Analyse ($C_{18}H_{25}NO_5$): ber. C 64.46 %, H 7.51 %, N 4.19 %;
gef. C 64.28 %, H 7.29 %, N 3.59 %.

7: Darstellung von *O*-Allyl-L-tyrosin, Methylester-ammoniumtrifluoracetat (**16**·TFA)

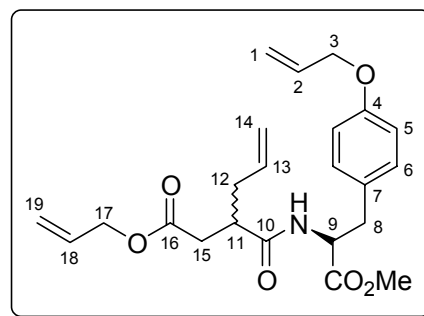


Eine Lösung von **16** (1.0 g, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) wird innerhalb 15 min mit TFA (6 ml) versetzt und 15 h bei RT gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. wird der Rückstand aus EtOAc/*n*Hexan umkristallisiert, und man erhält durch Filtration und Trocknen i. Vak. **16**·TFA (0.9 g, 89%) als farblose Kristalle.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.19 (m, 2H, H-3), 3.74 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.18 (t, J = 6 Hz, 1H, H-2), 4.49 (dt, J = 5, 1 Hz, 2H, H-8), 5.28 (ddt, J = 10, 2, 1 Hz, 1H, H-10, *Z*), 5.39 (ddt, J = 17, 2, 1 Hz, 1H, H-10, *E*), 6.03 (ddt, J = 17, 11, 5 Hz, 1H, H-9), 6.86 (d, J = 9 Hz, 2H, H-6), 7.10 (d, J = 9 Hz, 2H, H-5).

8: Darstellung von *O*-Allyl-*N*-[2-allyl-3-(allyloxycarbonyl)-propanoyl]-*L*-tyrosin, Methylester (**17**)

Eine Lösung des Bernsteinsäuremonoallylesters **8** (120 mg, 0.61 mmol) wird in DMF (1 ml) gelöst, unter Stickstoff mit Triethylamin (86 μ l, 0.61 mmol) versetzt und die Lösung auf -15 °C abgekühlt. Es wird *i*Butylchlorformiat (88 μ l, 0.67 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird 20 min gerührt. Zu dieser



Mischung wird eine Lösung des Tyrosinderivates **16**·TFA (234 mg, 0.67 mmol) und Triethylamin (94 μ l, 0.67 mmol) in DMF (1 ml) zugegeben und 1 h bei -15 °C gerührt. Anschließend wird die Suspension auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Nach Zugabe von MTBE (5 ml) wird mit wenig 0.5M HCl und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (*n*Hexan/EtOAc 7:3) gereinigt, und man isoliert **17** (76 mg, 30%) als farbloses Öl.

R_f = 0.60 (*n*Hexan/EtOAc 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (m, 1H, H-12), 2.38 (m, 1H, H-12), 2.45 (d, J = 13 Hz, 1H, H-15), 2.64-2.76 (m, 2H, H-11, H-15), 3.04 (d, J = 6 Hz, 2H, H-8), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 4.50 (dt, J = 5, 1 Hz, 2H, H-3), 4.55 (m, 2H, H-17), 4.83 (dt, J = 8, 6 Hz, 1H, H-9), 5.05 (m, 2H, H-14), 5.23 (ddt, J = 11, 1.5, 1 Hz, 1H, H-19, *Z*), 5.27 (ddt, J = 11, 1.5, 1 Hz, 1H, H-14, *Z*), 5.31 (ddt, J = 17, 1.5, 1 Hz, 1H, H-19, *E*), 5.40 (ddt, J = 17, 1.5, 1 Hz, 1H, H-14, *E*), 5.70 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-13), 5.90 (ddt, J = 17, 11, 5 Hz, 1H, H-18), 6.04 (ddt, J = 17, 11, 5 Hz, 1H, H-2), 6.16 (br d, J = 8 Hz, NH), 6.83 (d, J = 9 Hz, 2H, H-5), 7.04 (d, J = 9 Hz, 2H, H-6).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = [35.7/35.9] (CH₂, C-15), [36.4/36.5] (CH₂, C-12), [37.2/37.2] (CH₂, C-8), [42.1/42.1] (CH, C-11), [52.3/52.3] (CH₃, COOCH₃), [53.2/53.3] (CH, C-9), [65.4/65.4] (CH₂, C-17), [68.8/68.9] (CH₂, C-3), 114.8 (CH, C-5), 117.7 (CH₂, C-1), [117.9/118.0] (CH₂, C-14), [118.4/118.5] (CH₂, C-19), [128.0/128.1] (C_q, C-7),

[130.3/130.4] (CH, C-5), 132.1 (CH, C-18), [133.3/133.4] (CH, C-2), [134.8/134.9] (CH, C-13), 157.8 (C_q, C-4), 171.9, [172.0/172.0], [173.3/173.4] (C_q, C-10, C-16, COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 806 (w), 826 (w), 883 (w), 920 (m), 991 (m), 1021 (m), 1115 (w), 1174 (s), 1220 (s), 1242 (s), 1298 (m), 1367 (w), 1437 (m), 1511 (s), 1611 (m), 1650 (m), 1735 (s), 2861 (w), 2928 (w), 2950 (w), 2979 (w), 3078 (w), 3312 (w).

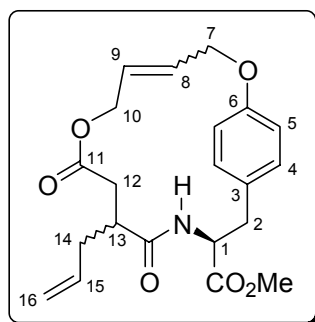
MS (EI, 160 °C), m/z (%): 415 ([M]⁺, <1), 218 (100), 177 (4), 147 (51), 107 (11).

HR-MS (C₂₃H₂₉NO₆, M⁺): ber. 415.1995, gef. 415.2001.

CHN-Analyse (C₂₃H₂₉NO₆): ber. C 66.49 %, H 7.04 %, N 3.37 %;
gef. C 66.58 %, H 7.24 %, N 3.32 %.

9: Darstellung von (S)-10-Allyl-8,11-dioxo-2,7-dioxa-12-aza-bicyclo[13.2.2]nonadeca-1,4,15,16-tetraen-13-carbonsäuremethylester (19)

Das Amid **17** (50 mg, 0.12 mmol) wird in CH₂Cl₂ (200 ml) gelöst und nach Zugabe von (PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh (29 mg, 30 mol%) 75 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und dreimaliger säulen-chromatographischer Reinigung des Rückstandes (*n*Hexan/EtOAc 3:2) isoliert man **19** (14 mg, 30%) in Form farbloser Kristalle.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (m, 1H, H-14), 2.30-2.58 (m, 3H, H-14, H-12), 2.66 (m, 1H, H-13), 3.08 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H, H-2), 3.21 (dd, J = 14, 6 Hz, 1H, H-2), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 4.32 (dd, J = 12, 6 Hz, 1H, H-10), 4.50 (dd, J = 12, 7 Hz, 1H, H-10), 4.60 (dt, J = 8, 6 Hz, 1H, H-1), 4.66 (m, 2H, H-7), 5.06 (m, 2H, H-16), 5.48 (m, 1H, H-9), 5.72 (m, 2H, H-8, H-15), 6.06 (d, J = 8 Hz, 0.1H, NH), 6.30 (d, J = 8 Hz, 0.3H, NH), 6.44 (d, J = 8 Hz, 0.6H, NH), 6.74-7.10 (m, 4H, H-4, H-5).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 35.1 (CH₂, C-14), 35.4 (CH₂, C-12), 35.9 (CH₂, C-2), 41.1 (CH, C-13), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 53.6 (CH, C-1), 65.3 (CH₂, C-10), 68.6 (CH₂, C-7),

117.7 (CH₂, C-16), 120.7 (CH, C-4), 129.1 (C_q, C-3), 129.7, 130.1, 130.6 (CH, C-5, C-8, C-9), 135.5 (CH, C-15), 156.2 (C_q, C-6), 171.9, 172.3, 174.0 (C_q, C-11, COOCH₃, NCO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 822 (w), 919 (w), 977 (m), 992 (m), 1077 (w), 1170 (s), 1220 (s), 1248 (m), 1265 (m), 1444 (m), 1512 (s), 1537 (m), 1647 (s), 1733 (s), 2858 (w), 2928 (m), 2952 (m), 3074 (w), 3309 (m).

MS (EI, 160 °C), m/z (%): 387 ([M]⁺, 96), 328 (16), 258 (15), 230 (19), 210 (100), 178 (47), 140 (39), 107 (85), 54 (93).

HR-MS (C₂₁H₂₅NO₆, M⁺): ber. 387.1682, gef. 387.1679.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Spaltung von *N*-Boc Schutzgruppen zur Synthese der entsprechenden Amine.

Der Boc-geschützte Aminosäureester (**33**, **34**, **44**, **45**) wird in CH₂Cl₂ (10 ml/g) gelöst, die Mischung auf 0 °C gekühlt und mit TFA (4 ml/g) behandelt. Die Lösung wird 2 h bei RT gerührt und anschließend i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in einer 10%igen KOH-Lösung aufgenommen, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das gewünschte Amin, welches direkt in die Kupplungsreaktion eingesetzt wird, in quantitativer Ausbeute. Im Falle der *N*-Boc Tyrosinderivate **16** und **23** wurden deren TFA-Salze als Kupplungspartner verwendet.

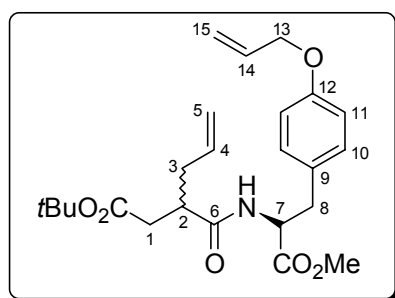
Allgemeine Arbeitsvorschrift B: Hydrolyse der *tert*-Butylester zu den entsprechenden Carbonsäuren.

Der *tert*-Butylester (**21**, **29**, **37**, **39**, **48**, **51**) wird in CH₂Cl₂ (10 ml/g) gelöst, mit Triisopropylsilan (5 eq.) behandelt und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von TFA (4 ml/g) wird die Lösung 1-2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum erhält man die entsprechenden Carbonsäuren (**22**, **30**, **38**, **40**, **49**, **52**) in quantitativer Ausbeute.

Allgemeine Arbeitsvorschrift C: Synthese von seitenketten *N*-alkenylierten L-Lysine und L-Ornitin Derivaten.

Der N^α -Boc- N^β -sulfonyl geschützte Aminosäureester (**32**, **43**) wird in Aceton gelöst (0.4 M) und mit K_2CO_3 (1.2 eq.) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt und anschließend mit Allylbromid oder 4-Pentenyl-1-bromid (1.2 eq.) versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 13 bis 16 h bei Raumtemperatur oder unter Rückfluss wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Es wird mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

10: Darstellung von *O*-Allyl-*N*-[2-allyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-tyrosine, Methylester (**20**)



Eine Lösung von **14** (0.75 g, 3.5 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wird mit *i*Butylchlorformiat (0.50 ml, 3.85 mmol) bei $-15^\circ C$ umgesetzt und 15 min gerührt. Anschließend wird eine Mischung aus **16**·TFA (1.34 g, 3.8 mmol) und Triethylamin (0.54 ml, 3.8 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) zugegeben und 30 min bei $-15^\circ C$ gerührt. Die Reaktionslösung wird 3 h bei

RT gerührt, nachfolgend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in MTBE (30 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit 0.5N HCl (10 ml), ges. $NaHCO_3$ (10 ml) und ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes (*n*Hexan/EtOAc 3:1) resultiert **20** (0.72 g, 44%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.58$ (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38-1.46 (9H, $COOC(CH_3)_3$), 2.16 (m, 1H, H-3), 2.30-2.40 (m, 2H, H-3, H-1), 2.57 (dd, $J = 17, 9$ Hz, 1H, H-1), 2.62 (m, 1H, H-2), 3.03 (m, 2H, H-8), 3.69-3.71 (3H, $COOCH_3$), 4.50 (dt, $J = 5, 1$ Hz, 2H, H-13), 4.82 (m, 1H, H-7), 4.98-5.08 (m, 2H, H-5), 5.28 (ddt, $J = 10, 2, 1$ Hz, 1H, H-15, *Z*), 5.40 (ddt, $J = 17, 2, 1$ Hz, 1H, H-15, *E*),

5.58-5.78 (m, 1H, H-4), 6.04 (ddt, $J = 17, 10, 5$ Hz, 1H, H-15), 6.18-6.26 (m, 1H, NH), 6.84 (m, 2H, H-11), 7.00-7.10 (m, 2H, H-10).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = [28.0/28.0]$ (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), $[36.1/36.3]$ (CH_2 , C-1), $[36.9/37.2]$ (CH_2 , C-3, C-8), $[42.1/42.2]$ (CH , C-2), $[52.1/52.2]$ (CH_3 , COOCH_3), $[53.3/53.3]$ (CH , C-7), $[68.7/68.8]$ (CH_2 , C-13), $[80.8/80.8]$ (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 114.7 (CH , C-10), $[117.5, 117.6]$, $[117.9/118.0]$ (CH_2 , C-5, C-15), $[128.0/128.1]$ (C_q , C-9), $[130.2/130.3]$ (CH , C-11), $[133.2/133.3]$ (CH , C-14), $[134.9/135.1]$ (CH , C-4), $[157.7/157.7]$ (C_q , C-12), $[171.5/171.6]$, $[171.9/172.0]$, $[173.6/173.6]$ (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3314$ (br), 3077 (w), 2979 (m), 1729 (s), 1653 (m), 1612 (m), 1584 (m), 1512 (s), 1367 (m), 1244 (m), 1153 (s), 997 (w), 920 (w).

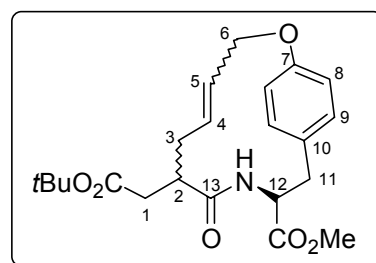
MS (EI, 160 °C) m/z (%): 431 ($[\text{M}^+]$, <1), 358 (13), 218 (100), 147 (37), 107 (7), 91 (24), 57 (16).

HR-MS ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6$, M^+): ber. 431.2308, gef. 431.2313.

CHN-Analyse ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6$): ber. C 66.80 %, H 7.71 %, N 3.25 %;
gef. C 66.58 %, H 7.85 %, N 3.60 %.

11: Darstellung von (10*S*)-7-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-8-oxo-2-oxa-9-azabicyclo[10.2.2]hexadeca-1,4,12,13-tetraen-10-carbonsäuremethylester (**21**)

Zu einer Lösung des Diens **20** (50 mg, 0.116 mmol) wird $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (30 mg, 30 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung 48 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulen-chromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 3:2), und man erhält **21** (8 mg, 17%) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.16$ (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.09-2.45 (m, 3H, H-2, H-3), 2.48-2.73 (m, 2H, H-1), 2.85-3.32 (m, 2H, H-11), 3.65-3.79 (3H, COOCH_3), 4.03-4.71 (m, 2H, H-6), 4.71-4.92 (m, 1H, H-12), 4.99-5.56, 5.57-5.80 (m, 2H, H-4, H-5), 5.99-6.50 (m, 1H, NH), 6.67-6.88 (m, 2H, H-8), 6.90-7.12 (m, 2H, H-9).

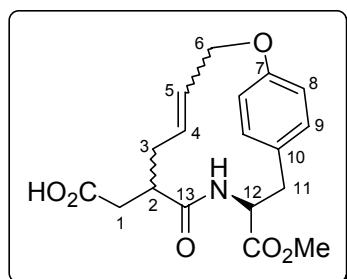
^{13}C NMR*

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3323 (br), 3072 (w), 2926 (m), 1729 (s), 1655 (m), 1512 (s), 1367 (m), 1245 (m), 1152 (s), 1017 (w).

MS (EI, 180 °C) m/z (%): 403 ($[\text{M}^+]$, 11), 347 (13), 218 (41), 178 (28), 107 (40), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$, M^+): ber. 403.1994, gef. 403.1992.

12: Darstellung von (10*S*)-7-Carboxymethyl-8-oxo-2-oxa-9-azabicyclo[10.2.2]hexadeca-1,4,12,13-tetraen-10-carbonsäuremethylester (22)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhält man **22** aus **21** in quantitativer Ausbeute.

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO, 115°C): δ = 1.95-2.36 (m, 3H, H-2, H-3), 2.49 (m, 2H, H-1), 2.98-3.08 (m, 2H, H-11), 3.54-3.69 (m, 3H, COOCH_3), 4.11-4.42 (m, 2H, H-6), 4.46-4.67 (m, 1H, H-12), 5.22-5.54 (m, 2H, H-4, H-5), 6.68-6.79 (m, 2H, H-8), 7.02-7.14 (m, 2H, H-9), 7.30-7.36 (m, 0.3H, NH), 7.60-7.72 (m, 0.7H, NH).

^{13}C NMR

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310 (br), 2954 (w), 2927 (w), 1734 (s), 1651 (m), 1512 (s), 1242 (s), 1222 (s), 1178 (m), 1015 (w).

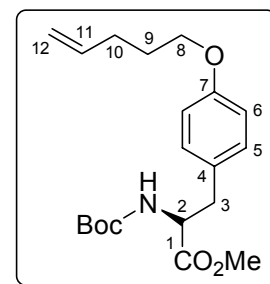
* Infolge der hohen Anzahl an Isomeren wurde auf die Angabe der ^{13}C NMR Daten verzichtet.

MS (EI, 160 °C) m/z (%): 330 ($[M-OH]^+$, 9), 270 (36), 178 (44), 107 (100), 79 (66).

HR-MS ($C_{18}H_{20}NO_5$, M^+-OH): ber. 330.1341, gef. 330.1336.

13: Darstellung von *O*-(Pent-4-enyl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-tyrosine, Methylester (23)

Zu einer Lösung von (*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxyphenyl)-propionsäuremethylester **15** (965 mg, 3.27 mmol) in THF (10 ml) wird 4-Penten-1-ol (422 mg, 4.91 mmol), Triphenylphosphin (850 mg, 3.27 mmol) und Diethylazodicarboxylat (572 mg, 3.27 mmol) bei 0 °C zugegeben. Die Mischung wird 30 min bei 0 °C gerührt, bevor Triphenylphosphin (425 mg, 1.64 mmol) und Diethylazodicarboxylat (286 mg, 1.64 mmol) erneut zugegeben werden. Anschließend wird



die Lösung 20 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Et₂O aufgenommen. Die Lösung wird 12 h bei 0 °C aufbewahrt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (*n*Hexan/MTBE, 4:1), wobei **23** (938 mg, 81%) als farbloser Feststoff resultiert.

$R_f = 0.71$ (*n*Hexan /MTBE 1:2).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.86 (tt, J = 7, 7 Hz, 2H, H-9), 2.22 (dt, J = 7, 7 Hz, 2H, H-10), 3.01 (m, 2H, H-3), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 3.93 (t, J = 7 Hz, 2H, H-8), 4.53 (m, 1H, H-2), 4.93-5.01 (m, 1H, H-12, *Z*), 5.05 (br d, J = 17 Hz, 1H, H-12, *E*), 5.84 (ddt, J = 17, 10, 5 Hz, 1H, H-11), 6.81 (d, J = 9 Hz, 2H, H-5), 7.01 (d, J = 9 Hz, 2H, H-6).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 28.4 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 28.5, 30.2 (CH₂, C-9, C-10), 37.5 (CH₂, C-3), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 54.6 (CH, C-2), 67.2 (CH₂, C-8), 79.9 (C_q, COOC(CH₃)₃), 114.8 (CH, C-11), 115.2 (CH₂, C-12), 127.9 (C_q, C-4), 130.3 (CH, C-5), 137.9 (CH, C-6), 155.2 (C_q, COOC(CH₃)₃), 158.2 (C_q, C-7), 172.5 (C_q, COOCH₃).

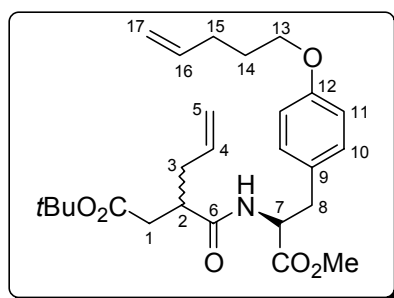
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3370 (br), 3034 (w), 2977 (m), 1746 (m), 1716 (s), 1613 (w), 1584 (w), 1513 (s), 1366 (m), 1247 (s), 1168 (s), 1018 (m), 915 (w).

MS (EI, 130 °C) m/z (%): 363 ($[M]^+$, 2), 290 (6), 246 (28), 175 (100), 107 (64), 57 (28).

HR-MS ($C_{20}H_{29}NO_5$, M^+): ber. 363.2046, gef. 363.2041.

CHN-Analyse ($C_{20}H_{29}NO_5$): ber. C 66.09 %, H 8.04 %, N 3.85 %;
gef. C 66.07 %, H 7.82 %, N 4.11 %.

14: Darstellung von *O*-(4-Pentenyl)-*N*-[2-allyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-propanoyl]-*L*-tyrosine, Methylester (**24**)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wird das TFA-Salz von **23** in quantitativer Ausbeute (241 mg, 0.64 mmol) erhalten. Es wird in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst, mit Triethylamin (0.1 ml, 0.7 mmol) behandelt und 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von HOBt (86 mg, 0.64 mmol) und **14** (137 mg, 0.64 mmol) wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, mit DIC (0.1 ml, 0.64 mmol) versetzt und 14 h bei RT gerührt. Anschließend wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/, EtOAc 4:1). Es resultiert **24** (175 mg, 60%) als hellgelbes Öl.

R_f = 0.54 (*n*Hexan /EtOAc 2:1).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37-1.43 (9H, $COOC(CH_3)_3$), 1.86 (tt, J = 7, 7 Hz, 2H, H-14), 2.15 (m, 1H, H-3), 2.22 (dt, J = 7, 7 Hz, 2H, H-15), 2.30-2.41 (m, 2H, H-3, H-1), 2.52-2.67 (m, 2H, H-2, H-1), 3.03 (m, 2H, H-8), 3.69 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.93 (t, J = 7 Hz, 2H, H-13), 4.81 (m, 1H, H-7), 4.96-5.10 (m, 4H, H-17), 5.59-5.76 (m, 1H, H-4), 5.85 (ddt, J = 17, 10, 5 Hz, 1H, H-16), 6.20 (br d, J = 7 Hz, 0.4H, NH), 6.24 (br d, J = 7 Hz, 0.6H, NH), 6.81 (d, J = 9 Hz, 2H, H-11), 6.93-7.08 (m, 2H, H-10).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = [28.1/28.1] (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 28.5, 30.2 (CH_2 , C-14, C-15), [36.2/36.4] (CH_2 , C-1), [37.0/37.2] (CH_2 , C-3, C-8), [42.2/42.3] (CH , C-2), [52.2/52.3] (CH_3 , COOCH_3), [53.4/53.4] (CH , C-7), [67.2/67.2] (CH_2 , C-13), [80.8/80.9] (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 114.61 (CH , C-10), 115.24, [117.6/117.7] (CH_2 , C-5, C-17), [127.8/127.8] (C_q , C-9), [130.3/130.4] (CH , C-11), [135.0/135.2] (CH , C-16), 137.9 (CH , C-4), 158.3 (C_q , C-12), [171.6/171.7], [172.0/172.1], 173.8 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3314 (br), 3077 (w), 2978 (m), 1729 (s), 1655 (m), 1613 (m), 1584 (m), 1513 (s), 1367 (m), 1247 (m), 1154 (s), 995 (w), 915 (w).

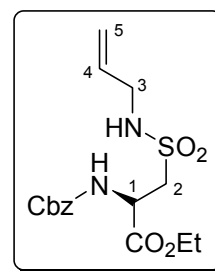
MS (EI, 150 °C) m/z (%): 459 ($[\text{M}^+]$, <1), 386 (6), 246 (100), 175 (29), 107 (38), 57 (18).

HR-MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{N}$, M^+): ber. 459.2621, gef. 459.2621.

CHN-Analyse ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$): ber. C 67.29 %, H 8.25 %, N 3.02 %;
gef. C 66.96 %, H 8.27 %, N 3.07 %.

15: Darstellung von (*S*)-3-Allylsulfamoyl-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäureethylester (**27**)

Zu einer Mischung aus Allylamin (0.22 ml, 3 mmol) und Pyridin (0.25 ml, 3 mmol) in CH_2Cl_2 (5ml) wird **26** (1.05 g, 3 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 ml) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt, 2 h gerührt und anschließend mit 0.5N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 1:1) des Rückstandes liefert **27** (780 mg, 70%) als farblosen Feststoff.



R_f = 0.50 (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.59 (dd, J = 10, 6 Hz, 2H, H-2), 3.66 (m, 2H, H-3), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.72 (m, 1H, H-1),

4.96 (m, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.16 (br d, *J* = 10 Hz, 1H, H-5, *Z*), 5.24 (br d, *J* = 17 Hz, 1H, H-5, *E*), 5.80 (ddt, *J* = 17, 10, 5 Hz, 1H, H-5), 5.97 (d, *J* = 7 Hz, 1H, NH), 7.29-7.40 (m, 5H, Ph).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃, COOCH₂CH₃), 45.7 (CH₂, C-2), 50.8 (CH, C-1), 53.2 (CH₂, C-3), 62.7 (CH₂, COOCH₂CH₃), 67.4 (CH₂, CH₂-Ph), 118.1 (CH₂, C-5), 128.2, 128.4, 128.6 (CH, Ph), 133.3 (CH, C-4), 136.0 (C_q, Ph), 156.2 (C_q, NCOOCH₂-Ph), 169.4 (C_q, COOCH₂CH₃).

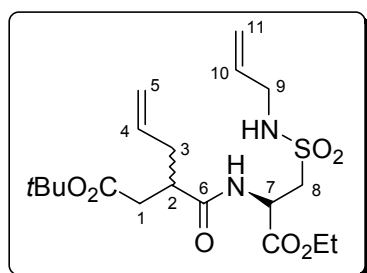
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3307 (br), 2983 (w), 1706 (s), 1517 (m), 1327 (s), 1212 (s), 1133 (s), 1055 (s), 1026 (s), 923 (m).

MS (EI, 190 °C) *m/z* (%): 370 ([M⁺], 2), 253 (10), 176 (7), 108 (56), 91 (100).

HR-MS (C₁₆H₂₂N₂O₆S, M⁺): ber. 370.1199, gef. 370.1202.

CHN-Analyse (C₁₆H₂₂N₂O₆S·0.5H₂O): ber. C 50.65 %, H 6.11 %, N 7.38 %;
gef. C 50.86 %, H 6.02 %, N 7.26 %.

16: Darstellung von 3-Allylsulfamoyl-(2*S*)-(2-*tert*-butoxycarbonylmethyl-pent-4-enoylamino)-propionsäureethylester (28)



Eine Lösung von BBr₃ (1.9 ml, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wird mit TFA (4.7 ml, 60 mmol) bei 0 °C versetzt, anschließend bis zur Trockne eingengt und der Rückstand in TFA (5 ml) aufgenommen. Die erhaltene Mischung wird zu einer Lösung aus **27** (1.85 g, 5 mmol) in TFA (5 ml) bei 0 °C

zugegeben, die Reaktionslösung 1.5 h bei 0 °C gerührt und danach i. Vak. von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und erneut bis zur Trockne eingengt. Anschließend wird mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es resultiert das entschützte Aminosäurederivat (800 mg, 68%) als hellgelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionssequenz eingesetzt wird. Das Aminosäurederivat (150 mg,

0.64 mmol) wird zusammen mit **14** (137 mg, 0.64 mmol) und HOBt (86 mg, 0.64 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von DIC (0.1 ml, 0.64 mmol) wird die Mischung auf RT erwärmt, 14 h gerührt, danach filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 2:1 - 1:1) des Rückstandes liefert **28** (185 mg, 67%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.42$ (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21-1.33 (m, 3H, COOCH₂CH₃), 1.42 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.21 (m, 1H, H-3), 2.33-2.50 (m, 2H, H-3, H-1), 2.60 (dd, $J = 17, 9$ Hz, 1H, H-1), 2.64-2.77 (m, 1H, H-2), 3.46-3.69 (m, 2H, H-8), 3.54 (m, 2H, H-9), 4.24 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.86 (ddd, $J = 7, 7, 4$ Hz, 0.7H, H-7), 4.91 (ddd, $J = 7, 7, 4$ Hz, 0.3H, H-7), 4.99-5.03 (m, 2H, H-5), 5.15-5.24 (m, 1H, H-11, *Z*), 5.30 (br d, $J = 17$ Hz, 1H, H-11, *E*), 5.47 (t, $J = 6$ Hz, 1H, SO₂NH), 5.76 (m, 1H, H-4), 5.86 (ddt, $J = 17, 10, 5$ Hz, 1H, H-10), 6.80 (br d, $J = 7$ Hz, 0.3H, NH), 6.90 (br d, $J = 7$ Hz, 0.7H, NH).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃, COOCH₂CH₃), 28.1 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 36.1, 36.4, 36.8 (CH₂, C-3, C-1), [42.0/42.2] (CH, C-2), 45.8 (CH₂, C-9), [49.0/49.2] (CH, C-7), [53.1/53.3] (CH₂, C-8), 62.5 (CH₂, COOCH₂CH₃), [81.2/81.4] (C_q, COOC(CH₃)₃), 117.9 (CH₂, C-5), 118.0 (CH₂, C-11), 133.5 (CH, C-10), [134.7/135.0] (CH, C-4), 169.1 (C_q, COOCH₂CH₃), 171.8, 174.7 (C_q, COOC(CH₃)₃, C-6).

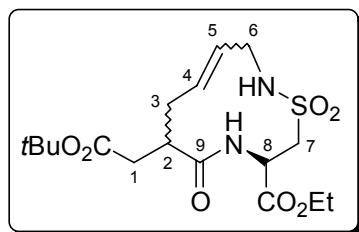
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3304$ (br), 2980 (w), 1729 (s), 1659 (m), 1327 (m), 1150 (s), 923 (w).

MS (EI, 130 °C) m/z (%): 432 ([M⁺], <1), 359 (12), 238 (11), 163 (39), 57 (100).

HR-MS (C₁₉H₃₂N₂O₇S, M⁺): ber. 432.1930, gef. 432.1933.

CHN-Analyse (C₁₉H₃₂N₂O₇S): ber. C 52.76 %, H 7.46 %, N 6.48 %;
gef. C 52.84 %, H 7.85 %, N 6.64 %.

17: Darstellung von (10*S*)-7-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-1,1,8-trioxo-1 λ^6 -thia-2,9-diaza-cycloundec-4-en-10-carbonsäureethylester (29)



Zu einer Lösung des Diens **28** (48 mg, 0.11 mmol) wird $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (29 mg, 30 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 1:1), und

man erhält **29** (37 mg, 83%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.17$ (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.40-1.46 (9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.17 (m, 1H, H-3), 2.24-2.38 (m, 2H, H-3, H-1), 2.60-2.82 (m, 2H, H-1, H-2), 3.54-3.70 (m, 1H, H-7), 3.74-3.94 (m, 3H, H-6, H-7), 4.14-4.40 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.83-5.60 (m, 2H, H-8, SO_2NH), 5.46-5.61 (m, 1H, H-5), 5.78 (ddt, $J = 17, 10, 5$ Hz, 1H, H-4), 6.80 (br d, $J = 7$ Hz, 0.7H, NH), 6.86 (br d, $J = 7$ Hz, 0.3H, NH).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (CH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), [28.1/28.1] (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [35.9/36.1], [36.9/37.3] (CH_2 , C-3, C-1), [42.2/43.0] (CH , C-2), [45.4/45.5] (CH_2 , C-6), [50.0/51.1] (CH , C-8), [56.8/57.9] (CH_2 , C-7), [62.2/62.7] (CH_2 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 81.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [126.7/126.9] (CH , C-4), 134.5 (CH , C-5), [168.1/168.8/168.9] (C_q , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), [170.7/170.8], [173.4/174.0] (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, C-9).

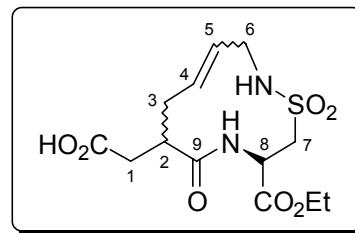
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3327$ (br), 2980 (w), 1729 (s), 1527 (w), 1333 (m), 1211 (m), 1145 (s), 1033 (m).

MS (EI, 170 °C) m/z (%): 404 ($[\text{M}^+]$, <1), 348 (9), 331 (37), 275 (26), 255 (25), 170 (39), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$, M^+): ber. 404.1617, gef. 404.1618.

18: Darstellung von (10*S*)-7-Carboxymethyl-1,1,8-trioxo-1 λ^6 -thia-2,9-diazacycloundec-4-en-10-carbonsäureethylester (30)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhält man **30** aus **29** in quantitativer Ausbeute.



^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ = 1.08 (t, J = 7 Hz, 1.5H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.10 (t, J = 7 Hz, 1.5H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.80-1.92 (m, 1H, H-3), 2.12-2.24 (m, 1H, H-3), 2.30-2.41 (m, 1H, H-1), 2.45-2.70 (m, 1.5H, H-1, H-2), 2.77 (m, 0.5H, H-2), 3.39-3.63 (m, 3H, H-6, H-7), 3.78-3.90 (m, 1H, H-7), 3.91-4.15 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.75 (m, 1H, H-8), 5.28 (m, 0.5H, H-5), 5.40 (m, 0.5H, H-5), 5.63 (m, 1H, H-4), 8.33 (br d, J = 7 Hz, 0.3H, NH), 8.73 (m, 0.2H, NH).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 13.9 (CH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 35.5 (CH_2), 35.7 (CH_2 , C-3, C-1), 42.2 (CH, C-2), 45.1 (CH_2 , C-6), 50.1 (CH, C-8), 57.8 (CH_2 , C-7), 63.1 (CH_2 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 127.3 (CH, C-4), 134.1 (CH, C-5), 169.0 (C_q , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 174.6, 176.0 (C_q , C-9, COOH).

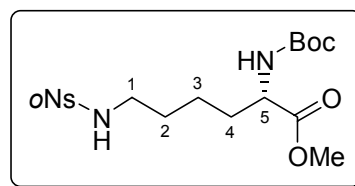
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3316 (br), 2972 (m), 1733 (s), 1715 (s), 1643 (m), 1544 (w), 1330 (m), 1142 (s), 1033 (m).

MS (EI, 160 °C) m/z (%): 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 38), 331 (3), 297 (7), 185 (55), 93 (100).

HR-MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$, M^+): ber. 349.1069, gef. 349.1077.

19: Darstellung von N^α -*tert*-Butoxycarbonyl- N^β -(2-nitrobenzolsulfonyl)-L-lysine, Methylester (32)

Eine Lösung von **31** (1.26 g, 3.2 mmol) in Methanol (6 ml) und Essigsäure (1 ml) wird mit Pd/C (10 %) versetzt und 18 h in einer Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend filtriert (Celite) und das



Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird zusammen mit *o*Ns-Cl (1.40 g, 6.4 mmol) und K₂CO₃ (1.09 g, 8.0 mmol) in Acetonitril (10 ml) gelöst und 18 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit ges. K₂CO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MTBE extrahiert (3 x 20 ml), getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (MTBE) des Rückstandes liefert **31** (900 mg, 74%) als hellgelbes Öl.

R_f = 0.28 (*n*Hexan /MTBE 1:4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (m, 2H, H-2), 1.43 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.50-1.66 (m, 3H, H-3, H-4), 1.77 (m, 1H, H-4), 3.09 (q, *J* = 7 Hz, 2H, H-1), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 4.26 (m, 1H, H-5), 4.99 (d, *J* = 8 Hz, 1H, *NH*), 5.19 (m, 1H, *NH*), 7.76 (m, 2H, *o*Ns), 7.87 (m, 1H, *o*Ns), 8.13 (m, 1H, *o*Ns).

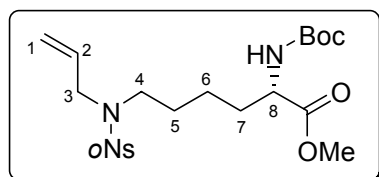
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (CH₂, C-2), 28.7 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 29.1 (CH₂, C-3), 32.2 (CH₂, C-4), 43.5 (CH₂, C-1), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 53.1 (CH, C-5), 80.0 (C_q, COOC(CH₃)₃), 125.4, 131.1, 132.8, 133.7 (CH, *o*Ns), 133.8, 148.1 (C_q, *o*Ns), 155.4 (C_q, COOC(CH₃)₃), 173.0, (C_q, COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3354 (br), 2953 (w), 1742 (m), 1708 (s), 1542 (s), 1367 (s), 1250 (m), 1165 (s), 742 (w).

MS (EI, 150 °C) *m/z* (%): 389 ([*M-t*Bu]⁺, <1), 330 (14), 286 (30), 269 (100), 186 (33), 142 (31), 84 (32), 57 (90).

HR-MS (C₁₄H₁₉N₃O₈S, [*M-t*Bu]⁺): ber. 389.0893, gef. 389.0897.

20: Darstellung von *N*^α-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*^β-[allyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)]-L-lysine, Methylester (**33**)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift C wird **32** (900 mg, 2.02 mmol) in Gegenwart von Allylbromid bei RT

alkenyliert. Nach chromatographischer Reinigung (*n*Hexan/MTBE, 1:4) resultiert **33** (686 mg, 71%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (*n*Hexan /MTBE 1:4).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (m, 2H, H-5), 1.43 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.49-1.64 (m, 3H, H-6, H-7), 1.75 (m, 1H, H-7), 3.26 (t, $J = 7$ Hz, 2H, H-4), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.91 (d, $J = 5$ Hz, 2H, H-3), 4.24 (m, 1H, H-8), 4.97 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH), 5.14-5.25 (m, 2H, H-1), 5.67 (ddt, $J = 17, 10, 5$ Hz, 1H, H-2), 7.59-7.72 (m, 3H, *o*Ns), 8.02 (d, $J = 7$ Hz, 1H, *o*Ns).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3$ (CH_2 , C-5), 27.3 (CH_2 , C-6), 28.4 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 32.3 (CH_2 , C-7), 46.7 (CH_2 , C-4), 49.8 (CH_2 , C-3), 52.4 (CH_3 , COOCH_3), 53.2 (CH, C-8), 80.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 119.3 (CH_2 , C-1), 124.3, 131.0, 131.7, 132.7 (CH, *o*Ns), 133.5 (CH, C-2), 133.8, 148.0 (C_q , *o*Ns), 155.4 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.2 (C_q , COOCH_3)

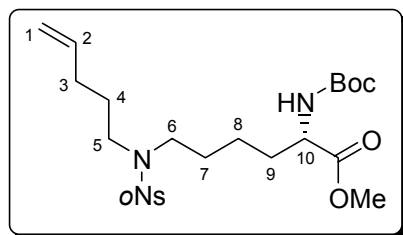
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3387$ (br), 2952 (w), 1743 (m), 1711 (s), 1545 (s), 1367 (s), 1250 (m), 1162 (s), 778 (w).

MS (EI, 190 °C) m/z (%): 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, <1), 430 (4), 386 (100), 326 (13), 186 (2), 142 (11), 84 (5), 57 (2).

HR-MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$): ber. 486.1910, gef. 486.1911.

CHN-Analyse ($\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$): ber. C 51.95 %, H 6.44 %, N 8.65 %;
gef. C 52.00 %, H 6.67 %, N 8.55 %.

21: Darstellung von N^{α} -*tert*-Butoxycarbonyl- N^{β} -[4-pentenyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)]-L-lysine, Methylester (34**)**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift C wird **32** (416 mg, 0.93 mmol) in Gegenwart von 4-Pentenyl-1-bromid bei RT alkenyliert. Nach chromatographischer Reinigung (*n*Hexan/MTBE, 1:1) resultiert **34** (345 mg, 72%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.51$ (*n*Hexan /MTBE 1:4).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (m, 2H, H-7), 1.44 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.49-1.71 (m, 5H, H-4, H-8, H-9), 1.77 (m, 1H, H-9), 2.02 (dt, $J = 7, 7$ Hz, 2H, H-3), 3.27 (m, 4H, H-5, H-6), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 4.25 (m, 1H, H-10), 4.94-5.02 (m, 2H, H-1), 5.73 (ddt, $J = 17, 10, 5$ Hz, 1H, H-2), 7.60-7.71 (m, 3H, *o*Ns), 7.99-8.03 (m, 1H, *o*Ns).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3$ (CH_2 , C-7), 27.3 (CH_2 , C-8), 27.7 (CH_2 , C-4), 28.3 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.6 (CH_2 , C-3), 32.2 (CH_2 , C-9), 46.8, 47.1 (CH_2 , C-5, C-6), 52.3 (CH_3 , COOCH_3), 53.2 (CH, C-10), 79.9 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 115.5 (CH_2 , C-1), 124.2 (CH, *o*Ns), 126.7 (C_q , *o*Ns), 130.7 (CH, *o*Ns), 133.5 (CH, C-2), 137.2 (CH, *o*Ns), 148.0 (C_q , *o*Ns), 155.4 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.1 (C_q , COOCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3391$ (br), 2950 (w), 1744 (m), 1712 (s), 1545 (s), 1367 (s), 1250 (m), 1161 (s), 778 (w).

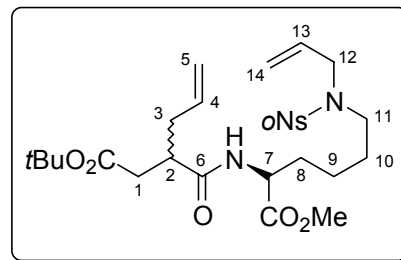
MS (EI, 180 °C) m/z (%): 514 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 3), 458 (38), 414 (100), 354 (62), 327 (60), 271 (84), 186 (48), 142 (93), 84 (32), 57 (49).

HR-MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$): ber. 514.2223, gef. 514.2221.

CHN-Analyse ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$): ber. C 53.79 %, H 6.87 %, N 8.18 %;
gef. C 53.38 %, H 6.75 %, N 8.04 %.

22: Darstellung von N^{β} -[Allyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)]- N^{α} -[2-allyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-lysine, Methylester (35**)**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wird das entschützte Amin von **33** in quantitativer Ausbeute erhalten (385 mg, 1.0 mmol). Es wird in DMF (4 ml) gelöst und mit **14** (214 mg, 1.0 mmol) und HOBt (153 mg, 1.0 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und EDCI (192 mg, 1.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei RT gerührt, mit EtOAc verdünnt und mit 0.5*N* HCl, Wasser, ges. NaCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 3:2) des Rückstandes liefert **35** (300 mg, 52%) als farbloses Öl.



$R_f = 0.35$ (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (m, 2H, H-10), 1.39-1.44 (9H, COOC(CH₃)₃), 1.47-1.70 (m, 3H, H-9, H-8), 1.78 (m, 1H, H-8), 2.18 (m, 1H, H-3), 2.32-2.45 (m, 2H, H-3, H-1), 2.54-2.72 (m, 2H, H-1, H-2), 3.25 (t, J = 7 Hz, 2H, H-11), 3.71-3.73 (3H, COOCH₃), 3.91 (d, J = 5 Hz, 2H, H-12), 4.51 (m, 1H, H-7), 5.03-5.12 (m, 2H, H-5), 5.16 (dt, J = 10, 1 Hz, 1H, H-14, *Z*), 5.21 (dt, J = 17, 1 Hz, 1H, H-14, *E*), 5.66 (ddt, J = 17, 10, 5 Hz, 1H, H-13), 5.70-5.80 (m, 1H, H-4), 6.24 (br d, J = 7 Hz, 0.5H, *NH*), 6.33 (br d, J = 7 Hz, 0.5H, *NH*), 7.60-7.72 (m, 3H, *oNs*), 7.99-8.05 (m, 1H, *oNs*).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = [22.1/22.1] (CH₂, C-10), 27.2 (CH₂, C-9), [28.1/28.1] (CH₃, COOC(CH₃)₃), [31.9/32.0] (CH₂, C-8), [36.4/36.4] (CH₂, C-3), [37.1/37.4] (CH₂, C-1), [42.2/42.3] (CH, C-2), 46.6 (CH₂, C-11), 49.8 (CH₂, C-12), [51.9/52.0] (CH₃, COOCH₃), 52.4 (CH, C-7), [80.9/81.0] (C_q, COOC(CH₃)₃), [117.7/117.7] (CH₂, C-5), [119.3/119.4] (CH₂, C-14), 124.3 (CH, *oNs*), 131.0 (CH, *oNs*), 131.7 (CH, *oNs*), 132.7 (CH, *oNs*), [133.5/133.5] (CH, C-13), [133.7/133.8] (C_q, *oNs*), [135.1/135.2] (CH, C-4), 148.0 (C_q, *oNs*), [171.7/171.7], [172.6/172.8], [173.9/173.9] (C_q, COOC(CH₃)₃, COOCH₃, C-6).

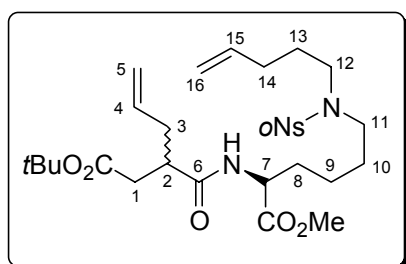
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3379 (br), 2930 (w), 1727 (s), 1660 (m), 1544 (s), 1367 (m), 1354 (m), 1155 (s), 776 (w).

MS (EI, 210 °C) m/z (%): 581 ($[M]^+$, <1), 525 (3), 508 (27), 395 (44), 339 (76), 326 (51), 186 (100), 142 (59), 84 (22), 57 (91).

HR-MS ($C_{23}H_{31}N_3O_9S$, $[M-C_4H_8]^+$): ber. 525.1781, gef. 525.1789.

CHN-Analyse ($C_{27}H_{39}N_3O_9S$): ber. C 55.75 %, H 6.76 %, N 7.22 %;
gef. C 55.65 %, H 6.72 %, N 7.13 %.

23: Darstellung von N^B -[4-Pentenyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)]- N^α -[2-allyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-lysine, Methylester (36**)**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wird das entschlützte Amin von **34** in quantitativer Ausbeute erhalten (480 mg, 1.2 mmol). Es wird in DMF (5 ml) gelöst und mit **14** (248 mg, 1.2 mmol) und HOBT (177 mg, 1.2 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und EDCI (223 mg, 1.2 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei RT gerührt, mit EtOAc verdünnt und mit 0.5N HCl, Wasser, ges. NaCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 1:1) des Rückstandes liefert **36** (502 mg, 59%) als farbloses Öl.

R_f = 0.38 (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (m, 2H, H-10), 1.42 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.46-1.85 (m, 6H, H-8, H-9, H-13), 2.01 (m, 2H, H-14), 2.18 (m, 1H, H-3), 2.32-2.44 (m, 2H, H-3, H-1), 2.54-2.72 (m, 2H, H-1, H-2), 3.25 (t, J = 7 Hz, 4H, H-11, H-12), 3.71-3.73 (3H, COOCH₃), 4.52 (m, 1H, H-7), 4.93-5.11 (m, 4H, H-5, H-16), 5.22 (m, 0.2H, H-15), 5.45 (m, 0.2H, H-4), 5.73 (m, 1.6H, H-15, H-4), 6.24 (br d, J = 7 Hz, 0.5H, NH), 6.34 (br d, J = 7 Hz, 0.5H, NH), 7.59-7.71 (m, 3H, *o*Ns), 7.97-8.02 (m, 1H, *o*Ns).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = [22.2/22.2] (CH_2 , C-10), 27.3 (CH_2 , C-9), [27.5/27.7] (CH_2 , C-13), [28.1/28.1] (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.7 (CH_2 , C-14), [31.9/32.0] (CH_2 , C-8), [36.4/36.4] (CH_2 , C-3), [37.1/37.3] (CH_2 , C-1), [42.2/42.3] (CH , C-2), 46.8 (CH_2 , C-11), 47.0 (CH_2 , C-12), [51.9/52.0] (CH_3 , COOCH_3), 52.4 (CH , C-7), [80.8/81.0] (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [115.5/115.6] (CH_2 , C-16), [117.7/117.7] (CH_2 , C-5), 124.3 (CH , oNs), 130.8 (CH , oNs), 131.6 (CH , oNs), [133.4/133.4] (CH , oNs), [133.7/133.7] (C_q , oNs), [135.1/135.2], [137.2/137.2] (CH , C-4, C-15), 148.1 (C_q , oNs), [171.7/171.7], [172.6/172.7], 173.9 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3316 (br), 2934 (w), 1728 (s), 1659 (m), 1544 (s), 1367 (m), 1347 (m), 1157 (s), 777 (w).

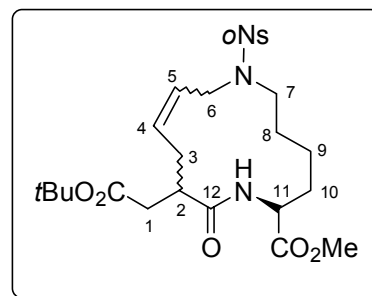
MS (EI, 260 $^\circ\text{C}$) m/z (%): 609 ($[\text{M}]^+$, <1), 536 (20), 423 (45), 358 (47), 186 (89), 142 (69), 84 (39), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$, M^+): ber. 609.2720, gef. 609.2729.

CHN-Analyse ($\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$): ber. C 57.13 %, H 7.11 %, N 6.89 %;
gef. C 57.36 %, H 6.96 %, N 6.98 %.

24: Darstellung von (2*S*)-12-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-13-oxo-1,7-diaza-cyclotridec-9-en-2-carbonsäure-methylester (**37**)

Zu einer Lösung des Diens **35** (45 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (200 ml) wird $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (29 mg, 30 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 1:1), und man erhält **37** (25 mg, 45%) als farblosen Feststoff.



R_f = 0.12 (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.29-1.98 (m, 15H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, H-8, H-9, H-10), 2.12-2.53 (m, 3H, H-3, H-1), 2.64 (m, 1H, H-1), 2.77 (m, 0.6H, H-2), 2.89 (m, 0.4H, H-2), 3.08-3.20 (m, 1H, H-7), 3.26 (m, 0.6H, H-7), 3.42 (m, 0.4H, H-7), 3.51 (m, 0.5H, H-6), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 3.72-3.82 (m, 1H, H-6), 3.98 (m, 0.5H, H-6), 4.46 (m, 0.4H, H-11), 4.61 (m, 0.6H, H-11), 5.59-5.81 (m, 2H, H-4, H-5), 6.23 (br d, J = 7 Hz, 0.6H, NH), 6.47 (br d, J = 7 Hz, 0.4H, NH), 7.58-7.72 (m, 3H, oNs), 7.93 (m, 1H, oNs).

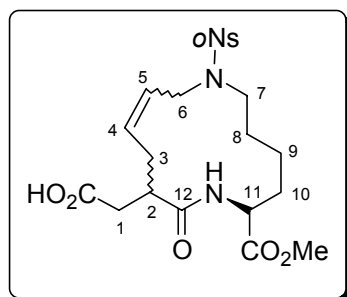
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = [21.8/22.2] (CH_2 , C-8), [27.6/27.7] (CH_2 , C-9), 28.1 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [29.0/29.5] (CH_2 , C-10), [34.4/34.8] (CH_2 , C-3), [37.7/38.4] (CH_2 , C-1), [43.0/43.4] (CH , C-2), [49.9/50.2] (CH_2 , C-7), [51.4/51.7] (CH , C-11), 51.5 (CH_2 , C-6), [52.4/52.5] (CH_3 , COOCH_3), [81.1/81.5] (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 124.2 (CH , oNs), 128.9, 130.1, [130.7/130.8] (CH , C-4, oNs), [131.3/131.6] (CH , oNs), [132.8/132.8] (C_q , oNs), 133.5 (CH , C-5), 148.3 (C_q , oNs), [170.9/171.0], [172.6/172.8], [173.0/173.4] (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-12).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3314 (br), 2929 (m), 1728 (s), 1650 (m), 1544 (s), 1368 (s), 1348 (s), 1158 (s), 779 (m).

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 497 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 9), 480 (23), 438 (14), 311 (88), 269 (30), 186 (20), 142 (25), 84 (18), 56 (100).

HR-MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$, $[[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+]$): ber. 497.1468, gef. 497.1471.

25: Darstellung von (2*S*)-12-Carboxymethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-13-oxo-1,7-diaza-cyclotridec-9-en-2-carbonsäuremethylester (38)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhält man **38** aus **37** in quantitativer Ausbeute.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ = 1.27-1.93 (m, 6H, H-8, H-9, H-10), 2.12-2.44 (m, 3H, H-3, H-1), 2.60 (m, 1H, H-1), 2.80 (m, 1H, H-2), 3.05-3.36 (m, 2H, H-7), 3.43-3.90 (m,

7H, COOCH₃, H-6, H-7), 4.15 (m, 0.6H, H-11), 4.43 (m, 0.4H, H-11), 5.50-5.69 (m, 2H, H-4, H-5), 7.51-7.68 (m, 3H, *o*Ns), 7.82 (m, 1H, *o*Ns).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = [21.7/22.3] (CH₂, C-8), [27.2/27.2] (CH₂, C-9), 28.2 (CH₂, C-10), [29.0/29.6] (CH₂), [34.2/34.6/34.7] (CH₂, C-3), [36.4/36.9] (CH₂, C-1), [42.1/42.9] (CH, C-2), [49.9/50.2] (CH₂, C-7), [50.2/50.6] (CH, C-11), 50.8 (CH₃, COOCH₃), [51.1/51.6] (CH₂, C-6), 124.2 (CH, *o*Ns), 128.8, 129.7, [130.4/130.6/130.9] (CH, C-4, *o*Ns), 131.7 (CH, *o*Ns), [132.4/132.4] (C_q, *o*Ns), 133.6 (CH, C-5), 148.1 (C_q, *o*Ns), [172.7/172.1], [173.7/173.9], [174.0/174.3] (C_q, COOH, COOCH₃, C-12).

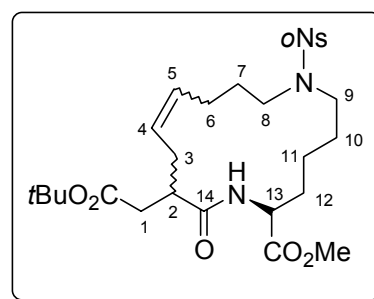
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3307 (br), 2952 (m), 1735 (s), 1648 (m), 1544 (s), 1372 (m), 1346 (m), 1162 (s), 779 (m).

MS (EI, 200 °C) *m/z* (%): 497 ([M]⁺, <1), 311 (14), 293 (47), 269 (5), 186 (100), 142 (25), 77 (40), 59 (65).

HR-MS (C₂₁H₂₇N₃O₉S, M⁺): ber. 497.1468, gef. 497.1473.

26: Darstellung von (2*S*)-14-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-15-oxo-1,7-diaza-cyclopentadec-11-en-2-carbonsäuremethylester (**39**)

Zu einer Lösung des Diens **36** (61 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (200 ml) wird (PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh (29 mg, 30 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 1:1), und man erhält **39** (24 mg, 41%) als farblosen Feststoff.



R_f = 0.29 (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.26-2.84 (m, 24H, COOC(CH₃)₃, H-10, H-11, H-12, H-1, H-2, H-3, H-6, H-7), 3.06-3.42 (m, 4H, H-8, H-9), 3.68-3.76 (3H, COOCH₃), 4.46 (m, 0.3H,

H-13), 4.63 (m, 0.7H, H-13), 5.34-5.62 (m, 2H, H-4, H-5), 6.15-6.24 (m, 0.7H, NH), 6.47 (br d, $J = 7$ Hz, 0.3H, NH), 7.57-7.71 (m, 3H, *o*Ns), 7.95-8.01 (m, 1H, *o*Ns).

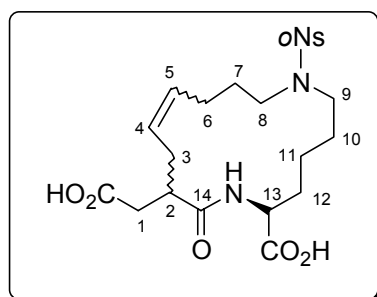
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = [22.4/23.2]$ (CH_2 , C-10), $[26.6/27.0]$ (CH_2 , C-11), 27.9 (CH_2 , C-7), 28.1 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), $[29.0/29.1]$ (CH_2 , C-6), $[30.5/30.8]$ (CH_2 , C-12), $[34.6/34.7]$ (CH_2 , C-3), $[37.8/38.9]$ (CH_2 , C-1), $[42.7/43.2/43.4]$ (CH , C-2), 46.8 (CH_2 , C-9), $[47.2/47.4]$ (CH_2 , C-8), $[51.7/51.7]$ (CH_3 , COOCH_3), $[52.2/52.4/52.4]$ (CH , C-13), $[81.1/81.4]$ (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 124.2 (CH , *o*Ns), 128.4, 130.7 (CH , C-4, C-5), 131.0 (C_q , *o*Ns), 131.4 (CH , *o*Ns), $[131.6/131.6]$ (CH_2), 131.9 (CH , *o*Ns), $[133.4/133.4/133.4]$ (CH , *o*Ns), 148.2 (C_q , *o*Ns), $[171.4/171.5]$, $[172.6/172.8]$, $[173.6/174.0]$ (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-14).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3322$ (br), 2934 (w), 1729 (s), 1658 (m), 1545 (s), 1369 (m), 1349 (m), 1160 (s), 774 (w).

MS (EI, 220 °C) m/z (%): 525 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 11), 508 (16), 466 (9), 395 (19), 339 (100), 321 (36), 186 (24), 142 (15), 84 (12), 56 (20).

HR-MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$): ber. 525.1781, gef. 525.1781.

27: Darstellung von (2*S*)-14-Carboxymethyl-7-(2-nitrobenzolsulfonyl)-15-oxo-1,7-diaza-cyclopentadec-11-en-2-carbonsäure (41)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhält man **40** aus **39** in quantitativer Ausbeute. Danach wird **40** in Wasser (0.2 M) gelöst und mit LiOH (10 eq.) bei RT behandelt. Die Lösung wird 14 h bei RT gerührt und mit 2*N* HCl angesäuert und der sich bildende Niederschlag durch Zentrifugation isoliert. Es resultiert **41** (83%) als farbloser

Feststoff.

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.29$ -2.74 (m, 15H), 2.95-3.25 (m, 4H), 3.84 (m, 0.5H), 4.01 (m, 0.5H), 5.27-5.40 (m, 2H), 7.76-7.87 (m, 2H), 7.89-7.98 (m, 1H).

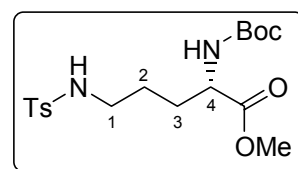
^{13}C NMR*

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3283 (br), 2935 (m), 1714 (m), 1652 (m), 1544 (s), 1373 (m), 1346 (m), 1162 (m), 852 (w), 774 (w).

MS (FAB) m/z (%): 534 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 24), 297 (8), 133 (34), 115 (100).

28: Darstellung von N^α -*tert*-Butoxycarbonyl- N^β -(4-methylbenzolsulfonyl)-L-ornitin, Methylester (43)

Die Veresterung von **42** (5.94 g, 15.4 mmol) mit Diazomethan liefert **43** (6.18 g 100%) als farbloses Öl.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (m, 2H, H-2), 1.60 (m, 1H, H-3), 1.77 (m, 1H, H-3), 2.40 (s, 3H, Ts), 2.91 (m, 2H, H-1), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 4.21 (m, 1H, H-4), 5.11 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 5.19 (m, 1H, NH), 7.28 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts), 7.71 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 21.6 (CH_3 , Ts), 25.6 (CH_2 , C-2), 28.3 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 (CH_2 , C-3), 42.7 (CH_2 , C-1), 52.4 (CH_3 , COOCH_3), 53.0 (CH, C-4), 80.1 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 127.1 (CH, Ts), 129.8 (CH, Ts), 137.0 (C_q , Ts), 143.4 (C_q , Ts), 155.5 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.0 (C_q , COOCH_3).

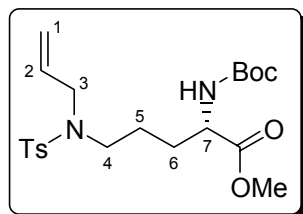
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3285 (br), 2976 (m), 1713 (s), 1599 (w), 1515 (m), 1159 (s), 1094 (m).

MS (EI, 130 °C) m/z (%): 344 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 7), 327 (8), 224 (100), 155 (30), 128 (80), 91 (25), 57 (22).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$): ber. 344.1042, gef. 344.1046.

* Infolge der hohen Anzahl an Isomeren wurde auf die Angabe der ^{13}C NMR Daten verzichtet.

29: Darstellung von N^{α} -*tert*-Butoxycarbonyl- N^{β} -[allyl-(4-methylbenzol-sulfonyl)]-L-ornitin, Methylester (44**)**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift C wird **43** (770 mg, 1.92 mmol) in Gegenwart von Allylbromid bei RT alkenyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*Hexan/MTBE, 1:2) resultiert **44** (628 mg, 74%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (*n*Hexan /MTBE 1:4).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (m, 3H, H-5, H-6), 1.79 (m, 1H, H-7), 2.40 (s, 3H, Ts), 3.09 (m, 2H, H-4), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 3.74 (d, $J = 6$ Hz, 2H, H-3), 4.23 (m, 1H, H-7), 5.03 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH), 5.08-5.17 (m, 2H, H-1), 5.59 (ddt, $J = 17, 11, 6$ Hz, 1H, H-2), 7.27 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts).

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (CH_3 , Ts), 24.3 (CH_2 , C-5), 28.4 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 29.9 (CH_2 , C-6), 47.0 (CH_2 , C-4), 50.9 (CH_2 , C-3), 52.4 (CH_3 , COOCH_3), 53.1 (CH, C-7), 80.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 119.0 (CH_2 , C-1), 127.2 (CH, Ts), 129.80 (CH, Ts), 133.2 (CH, C-2), 136.9 (C_q , Ts), 143.3 (C_q , Ts), 155.4 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.0 (C_q , COOCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3377$ (br), 2977 (m), 1713 (s), 1598 (w), 1513 (m), 1160 (s), 1091 (m), 927 (w).

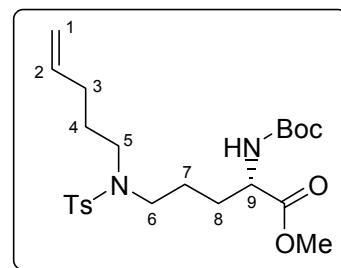
MS (EI, 130 °C) m/z (%): 383 ($[\text{M}-t\text{Bu}]^+$, <1), 367 (7), 285 (25), 229 (25), 155 (34), 128 (100), 91 (45), 57 (49).

HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$): ber. 383.1277, gef. 383.1277.

CHN-Analyse ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$): ber. C 57.25 %, H 7.32 %, N 6.36 %;
gef. C 57.20 %, H 7.09 %, N 6.53 %.

30: Darstellung von N^{α} -*tert*-Butoxycarbonyl- N^{β} -[4-pentenyl-(4-methylbenzolsulfonyl)]-L-ornitin, Methylester (45**)**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift C wird **43** (2.0 g, 5 mmol) in Gegenwart von 4-Pentenyl-1-bromid bei RT alkenyliert. Nach chromatographischer Reinigung (*n*Hexan/MTBE, 1:1) resultiert **45** (628 mg, 74%) als farbloses Öl.



$R_f = 0.41$ (*n*Hexan /MTBE 1:4).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.52-1.69 (m, 5H, H-4, H-7, H-8), 1.82 (m, 1H, H-8), 2.02 (m, 2H, H-3), 2.41 (s, 3H, Ts), 3.03-3.11 (m, 4H, H-5, H-6), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 4.27 (m, 1H, H-9), 4.95-5.02 (m, 3H, H-1, NH), 5.75 (ddt, $J = 17, 10, 5$ Hz, 1H, H-2), 7.28 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ (CH_3 , Ts), 24.9 (CH_2 , C-7), 27.9 (CH_2 , C-4), 28.3 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.1 (CH_2 , C-8), 30.8 (CH_2 , C-3), 48.0 (CH_2 , C-6), 48.1 (CH_2 , C-5), 52.4 (CH_3 , COOCH_3), 53.0 (CH, C-9), 80.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 115.4 (CH_2 , C-1), 127.2 (CH, Ts), 129.7 (CH, Ts), 136.8 (C_q , Ts), 137.4 (CH, C-2), 143.2 (C_q , Ts), 155.4 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.0 (C_q , COOCH_3).

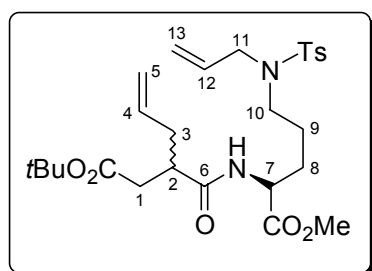
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3376$ (br), 2977 (m), 1713 (s), 1598 (w), 1512 (m), 1159 (s), 1091 (m), 915 (w).

MS (EI, 160 °C) m/z (%): 383 ($[\text{MH}]^+$, <1), 413 (7), 369 (20), 257 (15), 155 (20), 128 (100), 91 (33), 57 (26).

HR-MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{MH}]^+$): ber. 469.2372, gef. 469.2375.

CHN-Analyse ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$): ber. C 58.95 %, H 7.74 %, N 5.98 %;
gef. C 59.06 %, H 7.61 %, N 6.03 %.

31: Darstellung von N^{β} -[Allyl-(4-methylbenzolsulfonyl)]- N^{α} -[2-allyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-ornitine, Methylester (46**)**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wird das geschützte Amin von **44** in quantitativer Ausbeute erhalten (545 mg, 1.6 mmol). Es wird in DMF (7 ml) gelöst und mit **14** (343 mg, 1.6 mmol) und HOBt (245 mg, 1.6 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und EDCI (307 mg, 1.6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei RT gerührt, mit EtOAc verdünnt und mit 0.5N HCl, Wasser, ges. NaCl-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 1:1) des Rückstandes liefert **46** (747 mg, 88%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.39$ (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40-1.43 (9H, COOC(CH₃)₃), 1.51-1.72 (m, 3H, H-8, H-9), 1.84 (m, 1H, H-8), 2.18 (m, 1H, H-3), 2.33-2.42 (m, 2H, H-3, H-1), 2.42 (s, 3H, Ts), 2.54-2.72 (m, 2H, H-1, H-2), 3.03-3.15 (m, 2H, H-10), 3.71-3.74 (3H, COOCH₃), 3.74-3.79 (m, 2H, H-11), 4.55 (m, 1H, H-7), 5.03-5.15 (m, 2H, H-5), 5.18 (d, J = 5 Hz, 1H, H-13), 5.59 (ddt, J = 17, 11, 6 Hz, 1H, H-12), 5.74 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-4), 6.29 (d, J = 7 Hz, 0.5H, NH), 6.38 (d, J = 7 Hz, 0.5H, NH), 7.29 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts), 7.67 (m, 2H, Ts).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (CH₃, Ts), [24.3/24.5] (CH₂, C-9), [28.1/28.1] (CH₃, COOC(CH₃)₃), [29.5/29.6] (CH₂, C-8), [36.3/36.4] (CH₂, C-3), [37.1/37.3] (CH₂, C-1), [42.2/42.3] (CH, C-2), [46.8/47.0] (CH₂, C-10), [50.8/51.0] (CH₂, C-11), [51.8/51.9] (CH₃, COOCH₃), 52.4 (CH, C-7), [80.8/81.0] (C_q, COOC(CH₃)₃), 117.7 (CH₂, C-5), [119.0/119.0] (CH₂, C-13), [127.2/127.3] (CH, Ts), [129.8/129.8] (CH, Ts), [133.1/133.2] (CH, C-12), [135.1/135.2] (CH, C-4), 136.9 (C_q, Ts), [143.3/134.3] (C_q, Ts), [171.7/171.7], [172.5/172.7], [174.0/174.0] (C_q, COOC(CH₃)₃, COOCH₃, C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3396 (br), 2978 (m), 1729 (s), 1598 (w), 1531 (m), 1156 (s), 1091 (m), 921 (w).

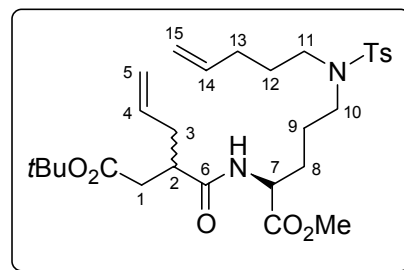
MS (EI, 200 °C) m/z (%): 463 ($[M-OtBu]^+$, 65), 381 (85), 325 (86), 224 (61), 155 (72), 128 (100), 91 (77), 57 (73).

HR-MS ($C_{23}H_{31}N_2O_6S$, $[M-OtBu]^+$): ber. 463.1903, gef. 463.1910.

CHN-Analyse ($C_{27}H_{40}N_2O_7S$): ber. C 60.43 %, H 7.51 %, N 5.22 %;
gef. C 60.18 %, H 7.90 %, N 5.34 %.

32: Darstellung von N^{β} -[(4-Pentenyl-(4-methylbenzolsulfonyl)amino)]- N^{α} -[2-allyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-propanoyl]-L-ornitine, Methylester (**47**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wird das entschützte Amin von **45** in quantitativer Ausbeute erhalten (368 mg, 1.0 mmol). Es wird in DMF (4 ml) gelöst und mit **14** (214 mg, 1.0 mmol) und HOBt (153 mg, 1.0 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und EDCI (192 mg, 1.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14



h bei RT gerührt, mit EtOAc verdünnt und mit 0.5N HCl, Wasser, ges. NaCl-Lösung und ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 1:1) des Rückstandes liefert **47** (461 mg, 82%) als farbloses Öl.

R_f = 0.39 (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39-1.43 (9H, $COOC(CH_3)_3$), 1.52-1.73 (m, 5H, H-9, H-12, H-8), 1.85 (m, 1H, H-8), 2.02 (dt, J = 7, 7 Hz, 2H, H-13), 2.18 (m, 1H, H-3), 2.33-2.42 (m, 2H, H-3, H-1), 2.42 (s, 3H, Ts), 2.54-2.73 (m, 2H, H-1, H-2), 3.03-3.15 (m, 4H, H-10, H-11), 3.70-3.75 (3H, $COOCH_3$), 4.55 (m, 1H, H-7), 4.94-5.12 (m, 4H, H-5, H-15), 5.74 (m, 2H, H-4, H-14), 6.30 (d, J = 7 Hz, 0.5H, NH), 6.39 (d, J = 7 Hz, 0.5H, NH), 7.25-7.31 (m, 2H, Ts), 7.64-7.69 (m, 2H, Ts)

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 21.6 (CH_3 , Ts), [24.9/25.0] (CH_2 , C-9), [28.0/28.1] (CH_2 , C-12), 28.1 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [29.6/29.8] (CH_2 , C-8), [30.9/30.9] (CH_2 , C-13), [36.3/36.4] (CH_2 , C-3), [37.1/37.3] (CH_2 , C-1), [42.2/42.3] (CH , C-2), [48.1/48.1] (CH_2 , C-11), [48.2/48.3] (CH_2 , C-10), [51.7/51.8] (CH_3 , COOCH_3), 52.5 (CH , C-7), [80.8/81.0] (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [115.4/115.4] (CH_2 , C-15), 117.7 (CH_2 , C-5), [127.2/127.2] (CH , Ts), [129.7/129.7] (CH , Ts), [135.0/135.2] (CH , C-4), [136.7/136.7] (C_q , Ts), [137.4/137.5] (CH , C-14), [143.2/143.2] (C_q , Ts), [171.7/171.7], [172.5/172.7], [174.0/174.0] (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-6).

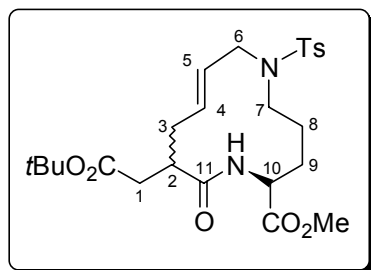
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3369 (br), 2977 (m), 1729 (s), 1676 (m), 1598 (w), 1531 (m), 1156 (s), 1091 (m), 915 (w).

MS (EI, 190 °C) m/z (%): 491 ($[\text{M}-\text{OtBu}]^+$, 60), 409 (100), 353 (80), 313 (27), 155 (66), 128 (93), 91 (88), 57 (82).

HR-MS ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{M}-\text{OtBu}]^+$): ber. 491.2215, gef. 491.2213.

CHN-Analyse ($\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$): ber. C 60.71 %, H 7.91 %, N 4.88 %;
gef. C 60.81 %, H 8.18 %, N 5.06 %.

33: Darstellung von (2*S*)-11-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-12-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclododec-8-en-2-carbonsäuremethylester (**48**)



Zu einer Lösung des Diens **46** (55 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (200 ml) wird $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (29 mg, 30 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 1:1), und man erhält **48** (36 mg, 70%) als

farblosen Feststoff.

R_f = 0.20 (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.37-1.49 (9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.51-2.31 (m, 7H, H-8, H-9, H-3, H-1), 2.42 (s, 3H, Ts), 2.51-2.72 (m, 2H, H-1, H-2), 2.73-2.98 (m, 1.3H, H-7), 3.12 (m, 0.7H, H-7), 3.25 (m, 0.7H, H-6), 3.39 (m, 0.3H, H-6), 3.69-3.74 (3H, COOCH_3), 3.74-3.89 (m, 0.3H, H-6), 4.07 (m, 0.7H, H-6), 4.45-4.51 (m, 0.3H, H-10), 4.74 (m, 0.7H, H-10), 5.46-5.55 (m, 1.7H, H-4, H-5), 5.63 (m, 0.3H, H-5), 6.07 (d, J = 7 Hz, 0.7H, NH), 6.25 (d, J = 7 Hz, 0.3H, NH), 7.28 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts), 7.63 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 21.6 (CH_3 , Ts), 21.7 (CH_2 , C-8), [27.3/27.7] (CH_2 , C-9), 28.1 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [34.9/36.0] (CH_2 , C-3), [37.1/37.7] (CH_2 , C-1), [43.4/43.5] (CH , C-2), 48.0 (CH_2 , C-7), 50.6 (CH_2 , C-6), [50.7/51.6/51.6] (CH_3 , COOCH_3), 52.5 (CH , C-10), 81.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), [127.1/127.1] (CH , Ts), 129.8 (CH , Ts), 130.0, 130.1 (CH , C-4, C-5), 136.3 (C_q , Ts), 143.3 (C_q , Ts), 171.0, 172.6, 172.8 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-11).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3328 (br), 2918 (m), 1727 (s), 1642 (s), 1598 (w), 1533 (m), 1336 (s), 1156 (s), 1088 (m), 991 (w).

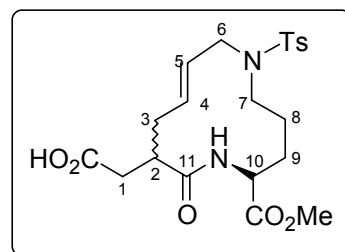
MS (EI, 180 °C) m/z (%): 435 ($[\text{M}-\text{OtBu}]^+$, 17), 353 (25), 297 (100), 224 (8), 155 (9), 128 (37), 91 (49), 57 (56).

HR-MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{M}-\text{OtBu}]^+$): ber. 435.1590, gef. 435.1592.

34: Darstellung von (2*S*)-11-Carboxymethyl-12-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclododec-8-en-2-carbonsäuremethylester (49)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhält man **49** aus **48** in quantitativer Ausbeute.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ = 1.42 (m, 0.5H), 1.48-1.68 (m, 1.5H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.93-2.18 (m, 2H), 2.23-2.41 (m, 5.5H), 2.54-2.70 (m, 2.5H), 2.92 (m, 0.5H), 3.01-3.17 (m, 1.5H), 3.23-3.30 (m, 3H), 3.58-3.66 (m, 3.3H), 3.76-3.84 (m, 0.7H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.57 (m, 1H, H-10), 5.23-



5.31 (m, 0.5H, H-4), 5.37-5.54 (m, 1.5H, H-4, H-5), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.52 (m, 2H, Ts).

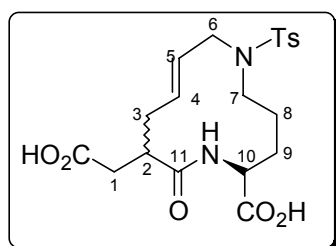
^{13}C NMR (125.8 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 21.3$ (CH_3 , Ts), 21.5 (CH_2 , C-8), [26.3/26.4/27.0] (CH_2 , C-9), [35.0/35.0] (CH_2 , C-3), [35.7/35.9/36.1] (CH_2 , C-1), [42.6/42.6/42.6] (CH , C-2), 47.0 (CH_2 , C-7), 50.1 (CH_2 , C-6), 50.3 (CH_3 , COOCH_3), [52.3/52.3/52.3/52.4] (CH , C-10), [126.9/126.9] (CH , Ts), [128.8/128.9/129.0/129.1] (CH , C-4), [129.8/129.8] (CH , Ts), [130.9/131.0/131.1/131.3] (CH , C-5), [135.7/136.1] (C_q , Ts), 143.5 (C_q , Ts), [172.1/172.2/172.4/172.7/172.7], [173.0/173.5], [173.8/173.9] (C_q , COOH , COOCH_3 , C-11)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3340$ (br), 2924 (m), 1735 (s), 1716 (m), 1643 (s), 1599 (w), 1539 (m), 1337 (s), 1155 (s), 1089 (m), 991 (w).

MS (EI, 170 °C) m/z (%): 453 ($[\text{MH}]^+$, <1), 297 (8), 155 (100), 91 (98).

HR-MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$, $[\text{MH}]^+$): ber. 453.1696, gef. 453.1701.

35: Darstellung von (2S)-11-Carboxymethyl-12-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclododec-8-en-2-carbonsäure (50)



49 wird in Wasser gelöst (0.2 mol l^{-1}), mit Bu_4NOH (2.5 eq.) versetzt und 14 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit 2N HCl angesäuert und der sich bildende Niederschlag durch Zentrifugation isoliert. Es resultiert **50** (80%) als farbloser Feststoff.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 1.29$ (m, 0.5H), 1.48 (m, 0.5H), 1.54-1.73 (m, 1.5H), 1.86-2.02 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 2.5H), 2.30-2.47 (m, 4.5H), 2.60-2.87 (m, 2.5H), 3.10-3.33 (m, 2H), 3.84 (m, 0.3H), 4.00-4.10 (m, 0.6H), 4.17 (m, 0.1H), 4.56-4.66 (m, 1H, H-10), 5.33-5.63 (m, 2H, H-4, H-5), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.59 (m, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ = [21.5/21.6] (CH_3 , Ts), 21.6 (CH_2 , C-8), [26.9/27.1] (CH_2 , C-9), 34.9 (CH_2 , C-3), [35.8/35.9/36.0/36.1] (CH_2 , C-1), [42.8/42.9] (CH , C-2), 47.3 (CH_2 , C-7), 51.5 (CH_2 , C-6), [52.1/52.2] (CH , C-10), 127.0 (CH , Ts), [129.0/129.4/129.8] (CH , C-4), [130.5/130.8] (CH , Ts), 131.5 (CH , C-5), [135.8/136.1] (C_q , Ts), 143.5 (C_q , Ts), 172.3, 172.7, 173.2 (C_q , COOH , C-11).

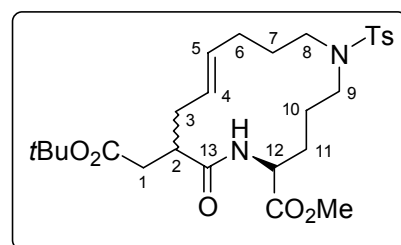
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3334 (br), 2927 (m), 1645 (s), 1537 (m), 1336 (s), 1154 (s), 1089 (m), 990 (w).

MS (EI, 250 °C) m/z (%): 420 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, <1), 321 (73), 265 (100), 142 (24), 91 (24).

HR-MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$): ber. 420.1355, gef. 420.1360.

36: Darstellung von (2*S*)-13-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-14-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclotetradec-10-en-2-carbonsäuremethylester (**51**)

Zu einer Lösung des Diens **47** (54 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (200 ml) wird $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (29 mg, 30 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc, 2:1), und man erhält **51** (29 mg, 56%) als farblosen Feststoff.



R_f = 0.40 (*n*Hexan /EtOAc 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.38-2.06 (m, 16H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, H-10, H-11, H-7, H-6), 2.10 (m, 1H, H-6), 2.25-2.40 (m, 3H, H-3, H-1), 2.40 (s, 3H, Ts), 2.55-2.77 (m, 2H, H-1, H-2), 2.87-3.39 (m, 4H, H-8, H-9), 3.71-3.75 (3H, COOCH_3), 4.59 (m, 1H, H-12), 5.32-5.55 (m, 2H, H-4, H-5), 6.13 (d, J = 7 Hz, 0.2H, NH), 6.21 (d, J = 7 Hz, 0.8H, NH), 7.24-7.36 (m, 2H, Ts), 7.65 (m, 2H, Ts).

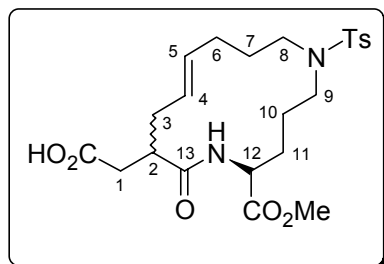
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 21.6 (CH_3 , Ts), 23.4 (CH_2 , C-10), 25.6 (CH_2 , C-7), 28.1 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 28.5 (CH_2 , C-11), [29.8/30.2] (CH_2 , C-6), 35.5 (CH_2 , C-3), 38.7 (CH_2 , C-1), 43.6 (CH , C-2), 44.6 (CH_2 , C-8), 46.1 (CH_2 , C-9), 51.2 (CH , C-12), 52.6 (CH_3 , COOCH_3), 81.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 127.1 (CH , Ts), 128.7 (CH , C-4), 129.7 (CH , Ts), 131.8 (CH , C-5), 137.0 (C_q , Ts), 143.1 (C_q , Ts), 171.1, 172.5, 173.8 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, COOCH_3 , C-13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3311 (br), 2976 (m), 1729 (s), 1652 (m), 1430 (m), 1158 (s), 1091 (m), 976 (w).

MS (EI, 220 °C) m/z (%): 480 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 4), 421 (9), 325 (100), 307 (29), 198 (39), 128 (52), 91 (17), 57 (8).

HR-MS ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$): ber. 480.1930, gef. 480.1931.

37: Darstellung von (2*S*)-13-Carboxymethyl-14-oxo-6-(4-methylbenzolsulfonyl)-1,6-diaza-cyclotetradec-10-en-2-carbonsäuremethylester (**52**)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhält man **52** aus **51** in quantitativer Ausbeute.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.34-1.77 (m, 5H, H-10, H-11, H-7), 1.88 (m, 2H, H-7, H-6), 2.05 (m, 1H, H-6), 2.20 (m, 1H, H-3), 2.34-2.65 (m, 5H, Ts, H-3, H-1), 2.71-2.83 (m, 2H, H-1, H-2), 2.86-3.21 (m, 3H, H-8, H-9), 3.37 (m, 1H, H-9), 3.69-3.78 (m, 3H, COOCH_3), 4.45 (m, 0.2H, H-12), 4.58-4.71 (m, 0.8H, H-12), 5.31-5.62 (m, 2H, H-4, H-5), 7.27-7.33 (m, 2H, Ts), 7.65 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 21.5 (CH_3 , Ts), 23.6 (CH_2 , C-10), 25.0 (CH_2 , C-7), [28.1/28.4] (CH_2 , C-11), [28.7/29.6] (CH_2 , C-6), [35.0/35.6] (CH_2 , C-3), 37.1 (CH_2 , C-1), [43.1/43.3] (CH , C-2), [44.6/45.0] (CH_2 , C-8), [45.8/46.7] (CH_2 , C-9), [51.5/52.1] (CH , C-12), [52.8/52.9] (CH_3 , COOCH_3), [127.0/127.1/127.3] (CH , Ts), [128.0/128.1] (CH , C-4),

129.8 (CH, Ts), [132.3/132.5] (CH, C-5), [136.3/136.8] (C_q, Ts), [143.3/143.4] (C_q, Ts), 172.8, [174.7/175.0], 175.6 (C_q, COOH, COOCH₃, C-13).

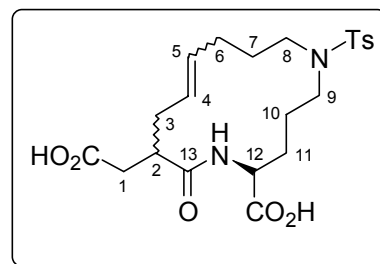
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3308 (br), 2936 (m), 1732 (s), 1652 (m), 1439 (m), 1158 (s), 1090 (m), 977 (w).

MS (EI, 270 °C) m/z (%): 462 ([M-H₂O]⁺, 7), 339 (9), 325 (27), 307 (100), 247 (20), 155 (20), 128 (16), 91 (92).

HR-MS (C₂₃H₃₀N₂O₆S, [M-H₂O]⁺): ber. 462.1825, gef. 462.1825.

38: Darstellung von (2*S*)-13-Carboxymethyl-14-oxo-6-(4-methylbenzol-sulfonyl)-1,6-diaza-cyclotetradec-10-en-2-carbonsäure (**53**)

52 wird in Wasser gelöst (0.2 M), mit LiOH (10 eq.) versetzt und 14 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit 2*N* HCl angesäuert und der sich bildende Niederschlag durch Zentrifugation isoliert. Es resultiert **53** (78%) als farbloser Feststoff.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/d₄-MeOH): δ = 1.35-1.90 (m, 7H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.19-2.47 (m, 5H), 2.57-3.28 (m, 6H), 4.21 (m, 0.2H, H-12), 4.40-4.52 (m, 0.8H, H-12), 5.27-5.42 (m, 2H, H-4, H-5), 7.21-7.27 (m, 2H, Ts), 7.58 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃/d₄-MeOH): δ = 21.4 (CH₃, Ts), [23.3/23.7] (CH₂, C-10), [25.2/25.5] (CH₂, C-7), [28.3/28.5] (CH₂, C-11), [29.1/29.7] (CH₂, C-6), [35.1/35.6] (CH₂, C-3), 37.4 (CH₂, C-1), [43.2/43.5] (CH, C-2), [44.8/45.1] (CH₂, C-8), [46.0/47.0] (CH₂, C-9), 51.2 (CH, C-12), [127.0/127.0/127.2/127.6] (CH, Ts), [128.3/128.4] (CH, C-4), 129.7 (CH, Ts), [131.7/131.8] (CH, C-5), [136.2/136.6] (C_q, Ts), 143.4 (C_q, Ts), 173.8, [174.2/174.5], [174.8/174.9] (C_q, COOH, C-13).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3304 (m), 2935 (m), 1715 (m), 1643 (s), 1598 (w), 1544 (m), 1334 (s), 1157 (s), 1090 (m), 975 (w).

MS (EI, 270 °C) m/z (%): 448 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 7), 293 (82), 247 (9), 155 (8), 91 (100).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$): ber. 448.1668, gef. 448.1671.

8 Literaturverzeichnis und Anmerkungen zu Kapitel II

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel: Proteases, in *Chem. Rev.* **2002**, 102.
- [2] Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1359. - Ripka, A. S.; Rich, D. H. *Chem. Biol.* **1998**, 2, 441. - Craik, M. S.; Debouck, C. *Proteases as Therapeutic Targets* in Perspectives in Drug Discovery and Design (Ed.: James, M. N. G.), ESCOM, Leiden, **1995**, Vol. 2, pp. 1-125 - Shaw, E. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1990**, 63, 271.
- [3] Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 305.
- [4] West, M. L.; Fairlie, D. P. *Trends. Pharm. Sci.* **1995**, 16, 67.
- [5] Tyndall, J. D. A.; Fairlie, D. P. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 893.
- [6] Tyndall, J. D. A.; Fairlie, D. P. *J. Molecular Recognition* **1999**, 12, 363. - Fairlie, D. P.; Tyndall, J. D. A.; Wong, A. K.; Reid, R. C.; Abbenante, G.; Scanlon, M. J.; March, D. R.; Bergman, D. A.; Chai, C. L. L.; Burkett, B. A. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1271.
- [7] Gearing, A. J. H.; Brown, P.; Floyd, C. D.; Whittaker, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2735.
- [8] Reid, R. C.; Fairlie, D. P. *Mimicking extended conformations of protease substrates: designing cyclic peptidomimetics to inhibit HIV-1 Protease* in Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics (Ed.: Abell, A.), JAI Press Inc., London, **1997**, Vol. 1, pp. 77-107 - Greco, M. N.; Maryanoff, B. E. *Macrocyclic inhibitors of Serine Proteases* in Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics (Ed.: Abell, A.), JAI Press Inc., London, **1997**, Vol. 1, pp. 41-76 - Ksander, G. M.; de Jesus, R.; Yuan, A.; Ghai, R. D.; McMartin, C.; Bohacek, R. S. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 506.
- [9] Hangauer, D. G.; Monzingo, A. F.; Matthews, B. W. *Biochemistry* **1984**, 23, 5730. - Matthews, B. W. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 333.
- [10] Wyvratt, M. J.; Patchett, A. A. *Med. Res. Rev.* **1985**, 5, 483.
- [11] Roques, B. P.; Noble, F.; Dauge, V.; Fournie-Zaluski, M.-C.; Beaumont, A. *Pharmacol. Rev.* **1993**, 45, 87.

- [12] Cheng, X. M.; Ahn, K.; Haleen, S. J. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1997**, 32, 61.
- [13] Solvay (Hannover), *persönliche Mitteilung*.
- [14] Schechter, I.; Berger, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1967**, 27, 157.
- [15] Übersichten zur Olefinmetathese: Schuster, M.; Blechert, S. *Chemie in unserer Zeit* **2001**, 35, 24. - Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18. - Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 17, 3012. - Blechert, S. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1393. - Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413. - Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371. - Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.*, 109, 2124. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036.
- [16] Übersichtsartikel zur Anwendung der RCM in der Synthese von Peptidmimetika: Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 7589. - Ausgewählte Publikationen zur Anwendung der RCM zur Synthese von cyclischen Aminosäuren, Peptiden und Peptidmimetika: Piscopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2667. - Pernerstorfer, J.; Schuster, M.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 1949. - Fink, B. E.; Kym, P. R.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4334. - Ripka, A. S.; Bohacek, R. S.; Rich, D. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 357. - Grubbs, R. H.; Blackwell, H. E. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3469. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1998**, 37, 3281. - Clark, T. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12364. - Jarvo, E. R.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Bonitatebus, P. J. J.; Miller, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11638. - Reichwein, J. F.; Versluis, C.; Liskamp, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6187. - Maier, S.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **1999**, 11, 1763. - Liu, J.; Williams, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2130. - Prabhakaran, E. N.; Rajesh, V.; Dubey, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 339.
- [17] Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606.
- [18] Die Methode wird in folgenden ausgewählten Publikationen beschrieben: Beckett, R. P.; Crimmin, M. J.; Davis, M. H.; Spavold, Z. *Synlett* **1993**, 137. - Levy, D. E.; Lapierre, F.; Liang, W.; Ye, W.; Lange, C. W.; Li, X.; Grobelny, D.; Casabonne, M.; Tyrell, D.; Holme, K.; Nadzan, A.; Galaray, R. E. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 199.
- [19] Evans, D. A.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215. - Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.

-
- [20] Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897. - Ireland, R. E.; Willard, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3975.
- [21] Claisen, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157.
- [22] Blechert, S. *Synthesis* **1989**, 71. - Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423.
- [23] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- [24] Pratt, L. M.; Bowles, S. A.; Courtney, S. F.; Hidden, C.; Lewis, C. N.; Martin, F. M.; Todd, R. S. *Synlett* **1998**, *5*, 531.
- [25] Die Darstellung von Bernsteinsäurediallylester (7) erfolgte aus käuflichem Bernsteinsäuredichlorid durch Umsetzung mit Allylalkohol in Gegenwart von Triethylamin und kat. Mengen DMAP in Dichlormethan.
- [26] Crich, D.; Hao, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5982.
- [27] Erickson, S. D.; Simon, J. A.; Clark, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1305.
- [28] Schuster, M.; *persönliche Mitteilung*.
- [29] Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- [30] Anmerkung: Die Hydrolyse der Carbonsäuren **22**, **30**, **38** zu den entsprechenden Dicarbonsäuren wurde von der Firma Solvay durchgeführt.
- [31] Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887. - Veerman, J. J. N.; van Maarseveen, J. H.; Visser, G.; Kruse, C. G.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2583. - Ghosh, A. K.; Cappiello, J.; Shin, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651. - Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.
- [32] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108.
- [33] Bischoff, L.; David, C.; Roques, B. P.; Fournie-Zaluski, M.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1420.
- [34] Zhao, B.; Blechert, S. *Chemical Journal of Chinese Universities* **2001**, *22*, 2045.
-

- [35] Pless, J.; Bauer, W. *Angew. Chem.* **1973**, 85, 142.
- [36] Climie, I. J. G.; Evans, D. A. *Tetrahedron* **1982**, 38, 697.
- [37] Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, Berlin, **1984**, pp. 17, 52.
- [38] Gut, V.; Rudinger, J. *Tetrahedron* **1968**, 24, 6351.
- [39] Das Protokoll wird beispielsweise in folgender Veröffentlichung beschrieben:
Yamamoto, M.; Tsujishita, H.; Hori, N.; Ohishi, Y.; Inoue, S.; Ikeda, S.; Okada, Y. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1209.

Kapitel III

Totalsynthese des Alkaloids (+)-Astrophylline

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Bedeutung von Naturstoffen in der Wirkstoffforschung und -entwicklung spiegelt sich darin wider, dass etwa die Hälfte der meistverkauften Medikamente entweder Naturstoffe oder Derivate davon sind. Ihre Rolle bei antibakteriellen, immunsuppressiven und Antikrebswirkstoffen ist sogar noch ausgeprägter.^[1] Stickstoffhaltige Heterocyclen^[2] nehmen dabei seit jeher, aufgrund ihrer signifikanten physiologischen Eigenschaften, die in zahlreichen medizinischen Anwendungen resultierten,^[3] eine herausragende Rolle ein. Selbst das vergleichsweise einfache Piperidin-Gerüst ist Grundkörper einer Vielzahl von biologisch wirksamen Alkaloiden. Das wohl bekannteste und einfachste, stark giftige Piperidin-Alkaloid (+)-Coniin [(S)-(+)-2-Propylpiperidin] ist der infolge zentraler Atemlähmung zum Tod führende Inhaltsstoff des Schierlings.¹

Erst kürzlich berichteten *Watson et al.*^[4] das in den letzten 10 Jahren über 12000 Piperidinderivate in klinischen oder vorklinischen Studien erwähnt wurden. Aus diesem Grund ist es nicht überraschend, dass beträchtliche Anstrengungen zum Aufbau dieser Systeme unternommen werden.^[5] Im Hinblick auf die Darstellung von biologisch aktiven Zielmolekülen ist die diastereo- und enantioselektive Totalsynthese von Piperidinderivaten von zunehmendem wissenschaftlichen Interesse. Eine ausgezeichnete Übersicht zur Entwicklung derartiger Methoden in den letzten fünf Jahren ist von *Laschat und Dickner*^[6] publiziert worden.

Eine ungewöhnliche Molekülarchitektur, die bislang in der Literatur noch nicht im Zusammenhang mit der Totalsynthese und der biologischen Aktivität von Piperidinderivaten erwähnt wurde, zeichnet die Bipiperidin-Alkaloide (+)-Astrophylline **1** und (+)-Astrocasin **2** aus (Abbildung 1). Die *cis*-Zimtsäureamide **1** und **2** wurden von *Lloyd*^[7] im Jahre 1965 aus *Astrocasia phyllanthoides* *Robinson and Millspaugh*^[8] isoliert. Die Pflanze, die zur Familie

¹ Bekannt wurde der Ausdruck „Schierlingsbecher“ durch die Hinrichtung von Sokrates im Jahre 399 v. Chr. Coniin war das erste Alkaloid, das synthetisch in den Laboratorien hergestellt werden konnte (1886 durch Ladenburg).

der Wolfsmilchgewächse (*Euphorbiaceae*) gehört, hat ihren Lebensraum auf der mittelamerikanischen Halbinsel Yucatan.

Die Konstitutionsaufklärung der Alkaloide **1** und **2** beruhte auf spektroskopischen Daten (IR, UV, NMR, MS) und Studien zu Abbaureaktionen.^[7]

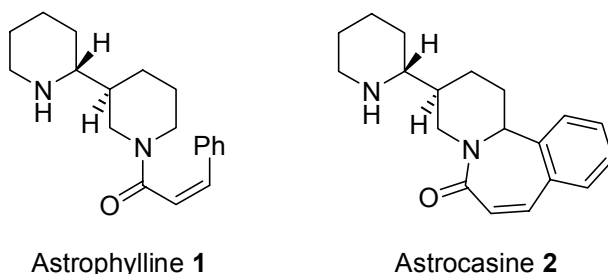


Abbildung 1: Bipiperin-Alkaloide aus Wolfsmilchgewächsen.

Das Molekülgerüst von Astrophylline **1** ist durch eine unsymmetrische Verbrückung zweier Piperidin-Heterocylen über eine C-C-Bindung gekennzeichnet. Die Einstellung der absoluten Stereochemie an den benachbarten Brückenatome C-2 und C-3' in Verbindung mit dem Aufbau des *cis*-Zimtsäurepiperidids in Gegenwart der zweiten Piperidineinheit stellen eine synthetische Herausforderung dar.

Da bislang noch keine allgemeinen Methoden zum Aufbau solcher nicht C₂-symmetrisch verbrückter Bipiperidyl-Systeme literaturbekannt sind, sollte im Rahmen dieses Projektes eine generelle Synthesestrategie zur Darstellung derartiger Grundgerüste entwickelt und am Beispiel der Totalsynthese von Astrophylline **1** etabliert werden. Eine sorgfältig geplante, orthogonale Schutzgruppenstrategie ist dabei aufgrund der Anwesenheit der ungeschützten Piperidineinheit in **1** unerlässlich.

Mit der erfolgreichen Herstellung der *N-cis*-Cinnamoyl-Verbindung **1** könnten zudem Studien zur biologischen Aktivität dieser bisher nicht untersuchten Strukturfamilie durchgeführt werden. Dies könnte einen weiteren Beitrag zur Suche nach neuen, pharmakologisch wirksamen Leitstrukturen liefern.

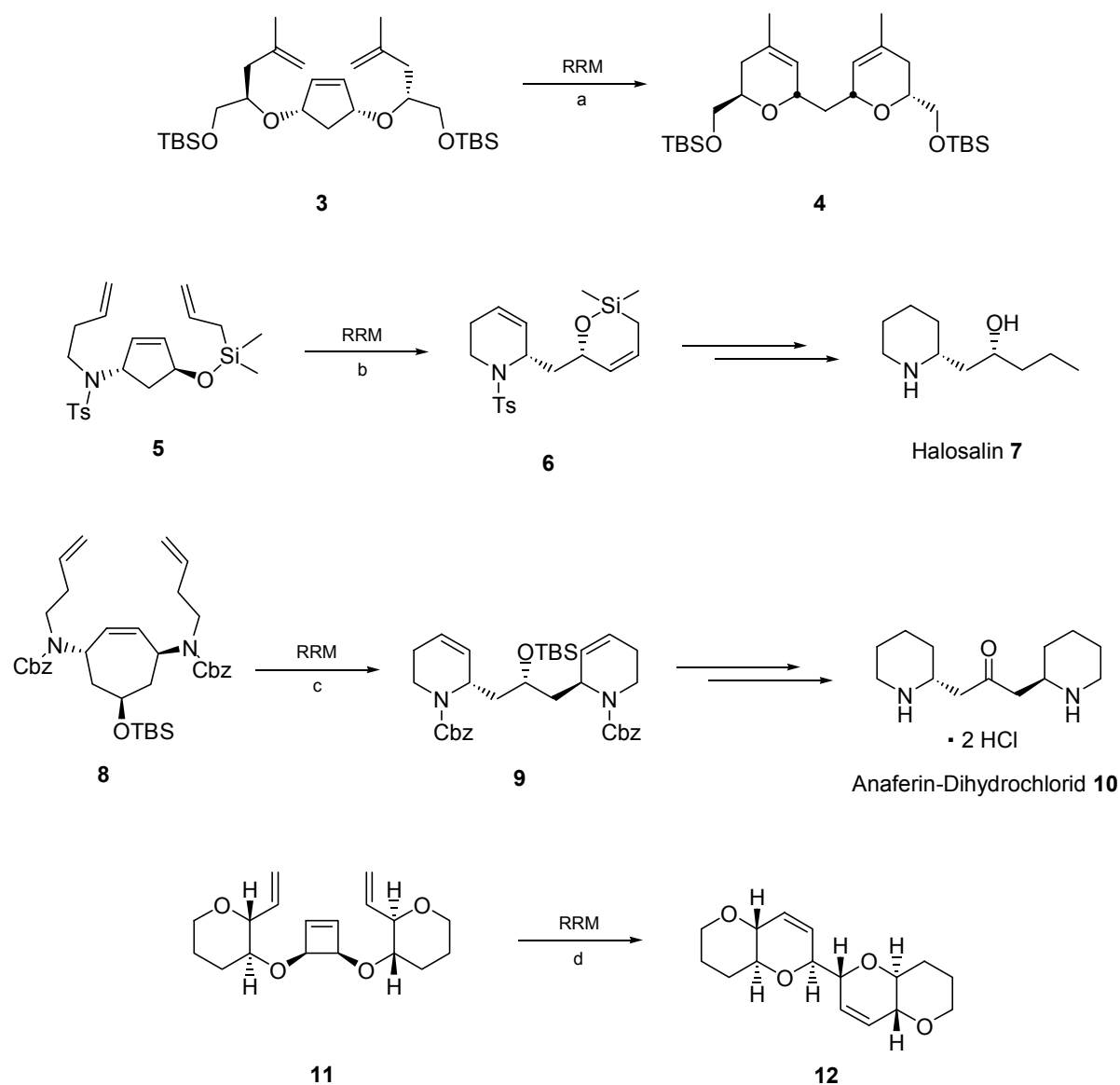
2 Retrosynthetische Analyse von Astrophylline 1

2.1 Strategie zum Aufbau des [2,3'] Bipiperidyl-Gerüsts: Tandem-Ringumlagerungsmetathese

Tandem- oder Dominoreaktionen, bei denen mehrere Reaktionen in einem Schritt ablaufen, können Totalsynthesen erheblich verkürzen und sind daher als Strategie und Synthesemethode von Bedeutung.^[9] Im Verlauf des letzten Jahrzehntes sind Dominoprozesse verschiedener Olefinmetathesearten (z.B. RCM/ROM/CM oder RCM/ROM/RCM)² entwickelt und erfolgreich zur Darstellung diverser Zielmoleküle verwendet worden.^[10] Die Attraktivität dieser Tandem-Ringumlagerungsmetathesen (RRM = *ring rearrangement metathesis*) zeichnet sich dadurch aus, dass sich aus ihnen ein großer Zuwachs an molekularer Komplexität im Verlauf eines einzigen katalytischen und atomökonomischen Schrittes ergibt.

Die Anwendung einer RCM/ROM/RCM - Sequenz wurde beispielsweise von *Burke et al.*^[11] als Schlüsselschritt in der Synthese des Bis(dihydropyrans) **4**, einer Vorstufe von Halichondrin B,^[12] eingesetzt (*Schema 1*). Die Tandem-Ringumlagerungsmetathese der Triene **5** und **8** führt nach *Blechert et al.*^[13] zur Bildung der heterocyclischen Systeme **6** und **9**, die in guten Ausbeuten zu den Piperidin-Alkaloiden (-)-Halosalin **7** und (-)-Anaferin-Dihydrochlorid **10** überführt werden konnten. *Nicolaou et al.*^[14] nutzte diesen Typ der Tandemmetathese zur Darstellung von cyclischen Polyether-Gerüsten **12**, die im Hinblick auf die Synthese von mehreren Naturstoffen von Interesse sind.

² Ringschlussmetathese (RCM, *ring closing metathesis*); Ringöffnungsmetathese (ROM, *ring opening metathesis*); Kreuzmetathese (CM, *cross metathesis*).



Verwendete Katalysatoren zur RRM und Ausbeuten:

- (a) $[\text{Mo}(=\text{CHCMe}_2\text{Ph})(=\text{NAr})(\text{OCMe}(\text{CF}_3)_2)]$ (25 mol%), 79 %.
 (b) $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (5 mol%), nicht isoliert.
 (c) $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (5 mol%), 87 %.
 (d) $(\text{IMes})(\text{PCy}_3)\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (5 mol%), 80 %.

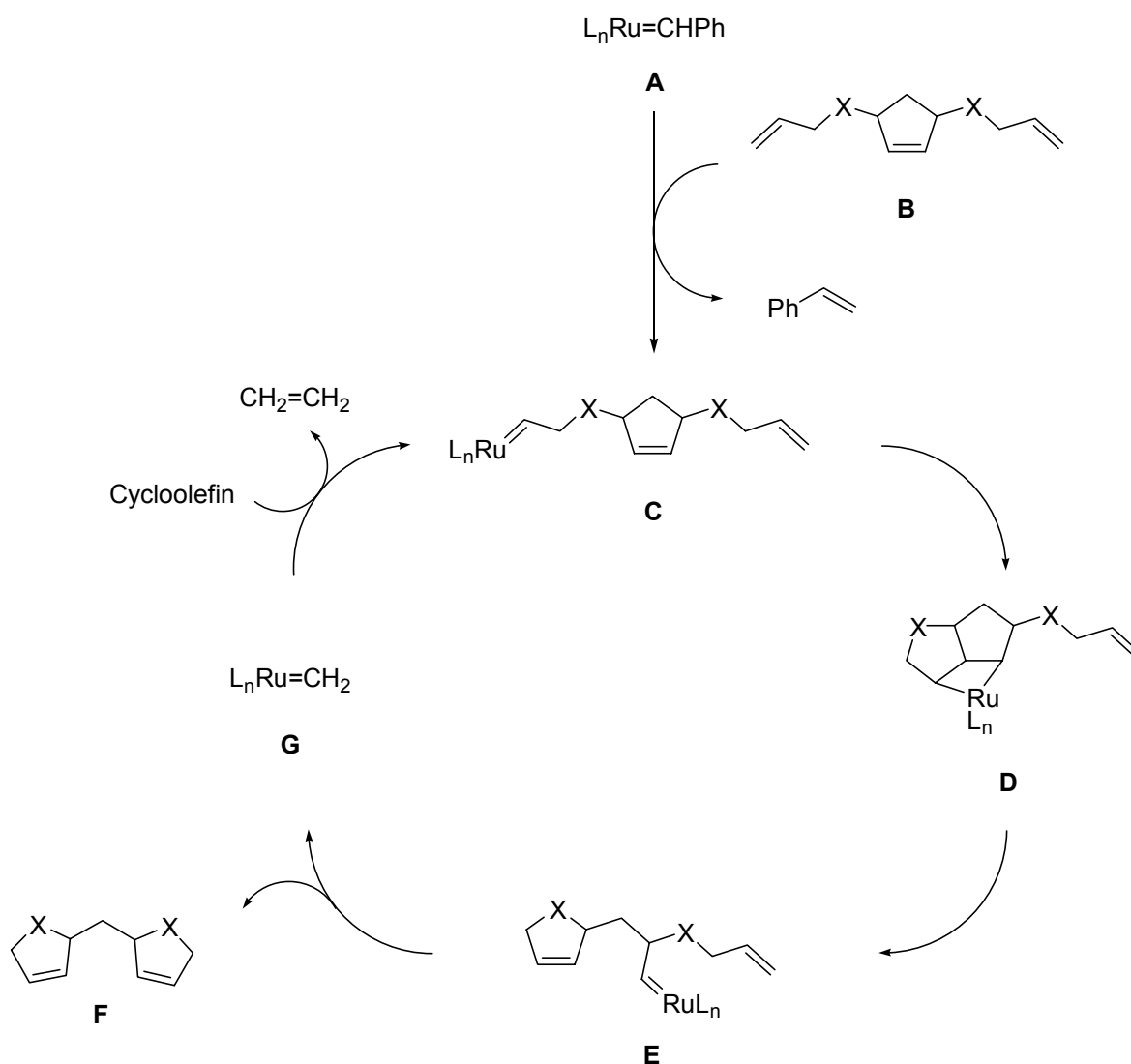
Schema 1: Beispiele literaturbekannter Tandem-Ringumlagerungsmetathesen (RCM/ROM/RCM).³

Der postulierte Mechanismus der Tandem-Ringumlagerungsmetathese ist in *Schema 2* gezeigt.^[16] Als Substratbeispiel ist der Katalysezyklus von 3,5-Cyclopentenderivaten des Typs **B** (X = O, NHPG) mit einem Rutheniumalkylenkomplex **A** dargestellt. Nach der einleitenden Anbindung des Katalysators **A** am terminalen Olefin des Substrates **B** wird durch

³ [Mo] = Molybdänalkylenkomplex von *Schrock et al.*^[15].

[2+2]-Cycloaddition ein Metallacyclobutan **D** gebildet. Aus diesem resultiert im nächsten Schritt durch [2+2]-Cycloreversion das erste Ringsystem **E**. Bei der abschließenden Reaktion handelt es sich um eine Ringschlussmetathese zur Ausbildung des zweiten Heterocyclus des Produktes **F** und der aktiven Katalysatorspezies **G**.

In Abhängigkeit von der Ringgröße des Carbocyclus und infolge sterischer Effekte kann die initiierende Metathesereaktion auch an der cyclischen Doppelbindung beginnen (nicht dargestellt).^[16] Die Triebkraft der Ringumlagerungsmetathese ist die Freisetzung von Ethylen oder eines anderen – häufig flüchtigen – acyclischen Alkens.



Schema 2: Mechanismus der Tandem-Ringumlagerungsmetathese (RCM/ROM/RCM).

Basierend auf den in *Schema 1* dargestellten erfolgreichen Anwendungen der RRM sollte die stereokontrollierte Synthese des [2,3']Bipiperidyl-Skeletts von Astrophylline **1** mittels dieser Transformation möglich sein.

2.2 Strategien zum Aufbau von 1,2-*trans*-disubstituierten Cyclopentenderivaten des Typs **16**: S_N2'-Reaktion und [2,3]-Wittig-Still Umlagerung

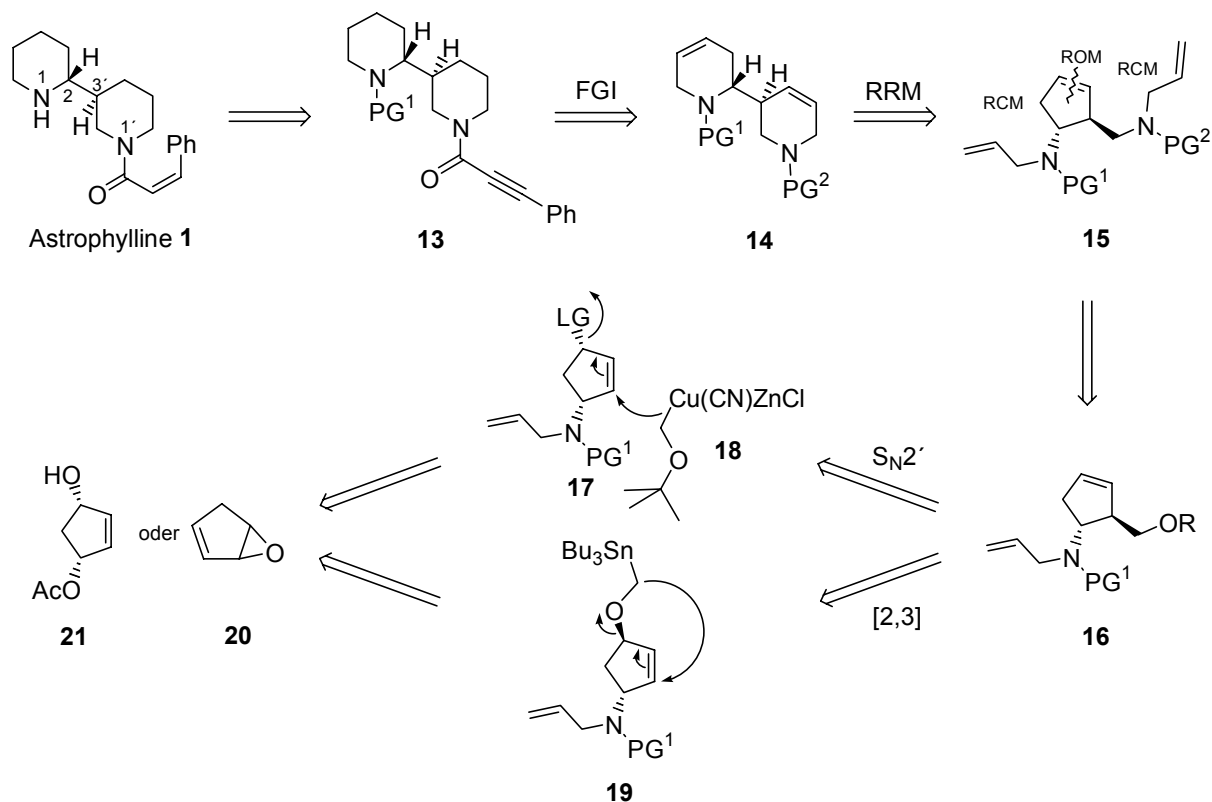
Die formale, retrosynthetische Analyse von Astrophylline **1** ist in *Schema 3* abgebildet. Der Naturstoff sollte aus dem Vorläufer **13** durch Abspaltung der Schutzgruppe PG¹ und nachfolgender *cis*-selektiver Lindlar-Reduktion^[17] erhältlich sein. Das Amid **13** könnte ausgehend von **14** durch einfache Umwandlung funktioneller Gruppen (FGI = *functional group interconversion*), durch Hydrierung der Doppelbindungen und Schutzgruppenwechsel dargestellt werden. Angesichts der relativ breiten Anwendbarkeit der RRM (siehe *Schema 1*) sollte **14** aus der Ringumlagerungsmetathese des Triens **15** resultieren, wodurch die Bildung zweier neuer C-C Bindungen in einem Schritt möglich wäre. Entsprechend der Erwartung, dass die stereochemischen Informationen von **15** in das Bipiperidin **14** und somit auch in den Naturstoff transferiert werden, sollte sich die synthetische Herausforderung auf die Herstellung des enantiomerenreinen Schlüsselintermediates **16** aus einfachen Ausgangsmaterialien reduzieren.

Die Überführung von **16** (R = H) in **15** könnte durch Austausch der Hydroxyfunktionalität gegen ein geeignet geschütztes Allylamin verwirklicht werden.

Zur stereoselektiven Einführung einer exocyclischen Hydroxymethylen-Funktionalität, wie sie in **16** vorgesehen ist, sind in der Literatur bislang zwei generelle Methoden dokumentiert. Eine von Corey *et al.*^[18] und Helmchen *et al.*^[19] angewendete Strategie nutzt die zinkvermittelte S_N2'-*anti* Addition des Cyanocuprates **18** an substituierte Cycloalkenderivate, die allylische Abgangsgruppen tragen.^[20] Gemäß dieser Methode sollten 1,2-*trans*-disubstituierte Cyclopentenderivate des Typs **16** aus einer S_N2'-*anti* Addition von **18** an Bausteine des Typs **17** resultieren.

Eine alternative Möglichkeit zur stereokontrollierten Synthese von **16** könnte in einer sigmatropen [2,3]-Wittig-Still Umlagerung^[21] des Stannans **19** bestehen.

Die Vorläufer **17** und **19** sollten in einfacher Weise aus dem Epoxid **20** oder dem enantiomerenreinen Monoacetat **21**, die beide in großen Mengen bereitete werden können, herstellbar sein.



Schema 3: Retrosynthetische Analyse von Astrophylline (**1**).⁴

Im Folgenden werden die Studien zum Aufbau des Schlüsselintermediates **16** mittels S_N2' -Addition von **18** an Cyclopentenderivate des Typs **17**, die Untersuchung der [2,3]-Wittig-Still Umlagerung, die Ansätze zur Synthese des Triens **15** und die präparative Umsetzung der retrosynthetischen Analyse vorgestellt.

⁴ FGI = functional group interconversion; LG = Abgangsgruppe (Leaving group).

3 Synthese des Schlüsselintermediates 16

3.1 Studien zur S_N2'-Reaktion

Das Monoepoxid **20**, welches aus Cyclopentadien in großen Mengen erhältlich ist,^[22] wurde als geeignetes, racemisches Ausgangsmaterial zur Untersuchung der nucleophilen Substitution des *O*-geschützten Hydroxymethylcuprates **18** an Cyclopentenderivate des Typs **17** verwendet. Die Effizienz von η^3 -Allylpalladium-Substitutionen^[23] zur Öffnung von **20** mit *N*-Allylsulfonamiden wurde von *Trost et al.*^[24] demonstriert. In Analogie dazu konnte der Alkohol **24** durch Umsetzung von *p*-Nosylallylamin **22** mit **20** erhalten werden (*Schema 4*). 1

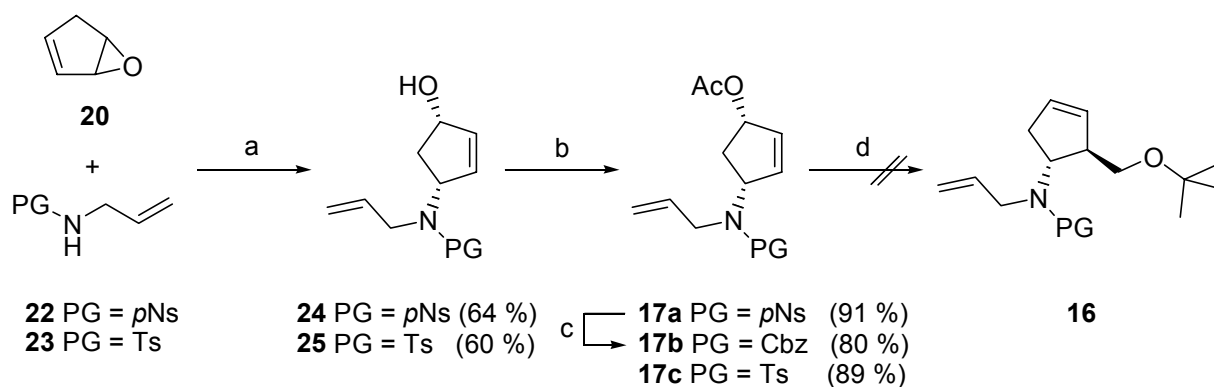
Die Ns-Einheit wurde als Schutzgruppe gewählt, um ihre leichtere Abspaltbarkeit, verglichen mit einer Ts-Gruppe, im Verlauf der Totalsynthese ausnützen zu können.

In der Anwendung von S_N2'-Reaktionen haben sich vor allem Triflate und Mesylate als exzellente Abgangsgruppen erwiesen.^[20] Entgegen den Erwartungen konnten die entsprechenden Derivate von **24** jedoch weder durch konventionelle Methoden synthetisiert, noch NMR-spektroskopisch im Verlauf der Reaktionen nachgewiesen werden, was auf eine hohe Instabilität der Sulfonate hinweist.

Erst durch die Wahl einer Acetatfunktion ließ sich die gewünschte Verbindung **17a** ohne Schwierigkeiten herstellen und isolieren. Die Versuche zur Substitution von **17a** mit dem *in situ* aus MTBE hergestellten Cyanocuprat **18** führten jedoch zu einer nukleophilen aromatischen Substitution der Nitrogruppe der Ns-Einheit (Bestätigt durch MS und IR). 2

Demzufolge wurde ein Schutzgruppenwechsel an der Allylamin-Einheit durch eine Eintopfreaktion vorgenommen: Durch Abspaltung der Ns-Gruppe mit Thiophenol in DMF und *in situ* Umsetzung mit Cbz-Cl wurde das Carbamat **17b** erhalten.^[25] Die Umsetzung von **17b** mit dem Cuprat **18** lieferte allerdings ein nicht trennbares Gemisch aus Produkten, die eine entschützte Aminfunktionalität aufwiesen. 3

Diesen Experimenten zufolge, sind Carbamatschutzgruppen nicht mit den Bedingungen des metallorganischen Reaktionsschrittes kompatibel.



(a) (i) **22** oder **23**, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, dppe, N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid, THF, 0 °C;
 (ii) **20**, 0 °C bis RT.

(b) **24** oder **25**, Acetylchlorid, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C bis RT.

(c) (i) PhSH, K_2CO_3 , DMF, 70 °C;
 (ii) Benzylchlorformiat, 0 °C bis RT.

(d) **17a-c**, $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{ZnCl}$ **18**, THF/MTBE, -75 °C bis RT, 4-20 h.

Schema 4: Versuche zur Synthese von **16**.

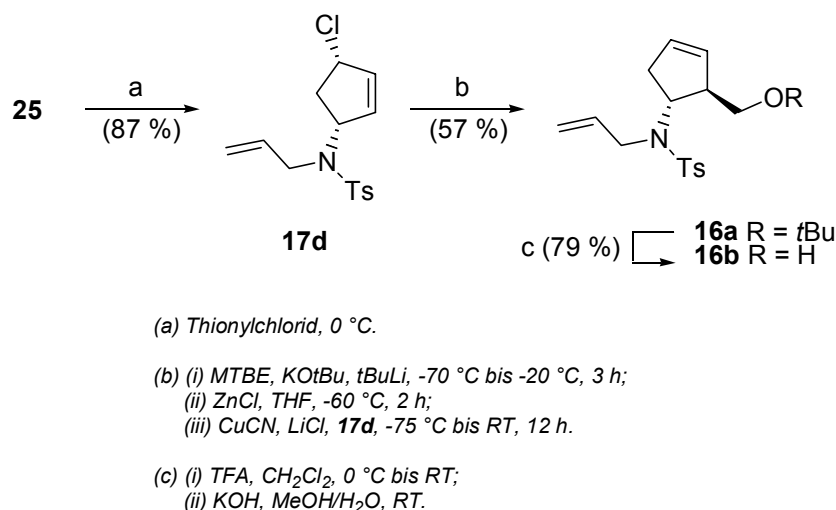
Um dennoch einen Zugang zu 1,2-disubstituierten Verbindungen des Typs **16** zu ermöglichen, sollte eine Tosyl-Einheit, die unter den Reaktionsbedingungen der $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion inert ist, als Schutzgruppe zum gewünschten Erfolg führen.

Folglich wurde der Ts-geschützte Alkohol **25** aus Tosylallylamin **23** und dem Epoxid **20** dargestellt und durch Umsetzung mit Acetylchlorid in **17c** überführt (Schema 4). Bei der metallorganischen Reaktion mit dem Cyanocuprat **18** erwies sich das Acetat **17c** jedoch als nicht reaktiv. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen ließ sich nach Aufarbeitung der Reaktionsansätze nur das Ausgangsmaterial nahezu vollständig zurückgewinnen. Demnach eignete sich die Acetatfunktion nicht als Fluchtgruppe in der $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion.

Eine den Sulfonaten vergleichbare Reaktivität zeichnen Halogenide, besonders Chloride und Bromide aus. Um deren Anwendbarkeit zu untersuchen, wurde **25** mit Thionylchlorid zur Reaktion gebracht, wodurch das gewünschte Chlorid **17d** in guter Ausbeute und moderater Diastereoselektivität (de = 5:1, bestimmt durch ^1H NMR-Spektroskopie) resultierte (Schema 5). Das als Nebenprodukt entstehende *trans*-Chlorid konnte durch Säulenchromatographie abgetrennt werden.

Tatsächlich konnten für die nucleophile Substitution von **17d** mit dem Reagenz **18** optimierte Reaktionsbedingungen gefunden werden. Die S_N2' -Reaktion erfolgte nach *in situ* Erzeugung des Cyanocuprates **18** nach Zugabe von **17d** bei $-75\text{ }^\circ\text{C}$ und nachfolgendem Rühren der Reaktionsmischung bei RT in einer Ausbeute von 57 % ($>98\%$ de, bestimmt durch ^1H NMR-Spektroskopie). Die anschließende Hydrolyse des *trans*-1,2-disubstituierten *tert*-Butylethers **16a** über den intermediären TFA-Ester ergab den gewünschten Alkohol **16b** in einer Gesamtausbeute von 45 %, über zwei Stufen (*Schema 5*).

Die Versuche, das entsprechende Bromid aus **25** zu generieren, um eine Erhöhung der Ausbeute zu erreichen, scheiterten aufgrund der Reaktivität und der damit verbundenen Instabilität der Bromverbindung.



Schema 5: Darstellung von 16b durch S_N2' -Reaktion.

Mit der erfolgreichen Darstellung des Alkohols **16b** konnte ein erster Zugang zu Schlüsselintermediaten des Typs **16** eröffnet werden. Im Folgenden sollte zunächst als Alternative die Verwendbarkeit der [2,3]-Wittig-Still Umlagerung zum Aufbau von Synthesebausteinen des Typs **16** untersucht werden.

3.2 Studien zur [2,3]-Wittig-Still Umlagerung

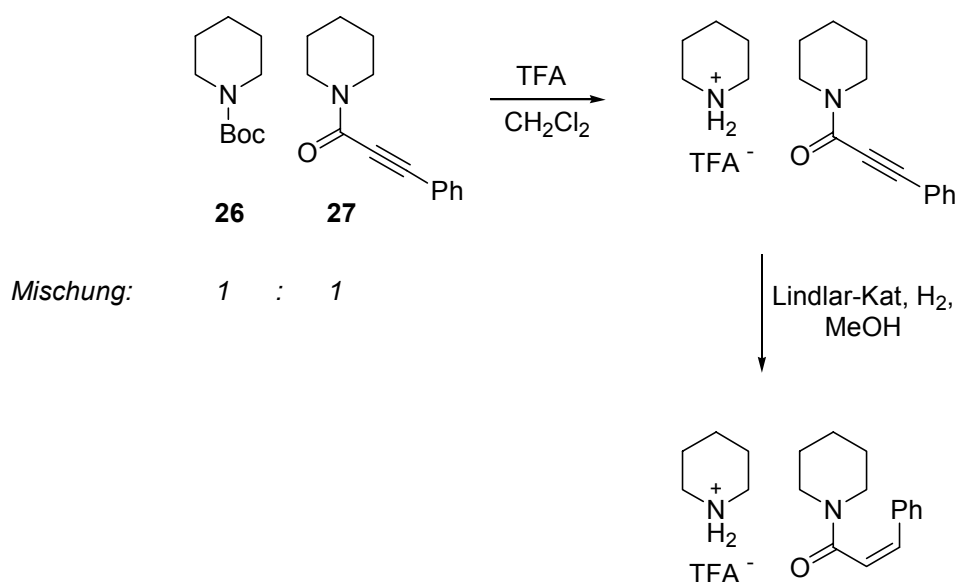
Die Anwendung einer [2,3]-Wittig-Still Umlagerung zur Darstellung von **16** sollte im Hinblick auf die Totalsynthese des Naturstoffs **1** bezüglich der geforderten orthogonalen

Schutzgruppenstrategie wesentliche Vorteile mit sich bringen. Im direkten Vergleich zu der S_N2' -Reaktion ermöglicht die sigmatrope Umlagerung eine größere Schutzgruppenflexibilität. Beispielsweise sollten Carbamat-Schutzgruppen, die in der metallorganischen Reaktion nicht einsetzbar sind (siehe Kapitel 3.1), unter den basischen Bedingungen der Umlagerung inert sein. Die *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc-) Gruppe würde aufgrund ihrer Stabilität gegenüber Hydrierungen und der milden Abspaltungsbedingungen eine ideale Schutzgruppe PG¹ darstellen (vgl. *Schema 3*).

Um diese Überlegungen zu überprüfen, wurden Testreaktionen an Piperidinderivaten durchgeführt, die gemäß der retrosynthetischen Analyse ausgewählt wurden (*Schema 6*).

Als Analogon zu dem Bipiperidin **13** wurde das Boc-Piperidin **26** synthetisiert und mit einem Äquivalent des Phenylpropiolsäure-piperidids **27** gemischt. Die Mischung wurde in Dichlormethan gelöst und mit TFA behandelt. Nach einer Stunde Reaktionszeit konnte durch Dünnschichtchromatographie und NMR-spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte die vollständige Abspaltung der Boc-Gruppe nachgewiesen werden. Die Dreifachbindung reagierte gemäß den Erwartungen unter diesen Bedingungen nicht.

Im Anschluss daran wurde die Mischung für 12 h den Bedingungen einer Lindlar-Reduktion unterworfen. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels zeigte das NMR-Spektrum des Rückstandes das unveränderte TFA-Salz von Piperidin zusammen mit der stereoselektiven Bildung des *cis*-Cinnamoyl-geschützten Piperidids in hoher Ausbeute.



Schema 6: Testreaktionen von 26 und 27 als Analogon zu 13.

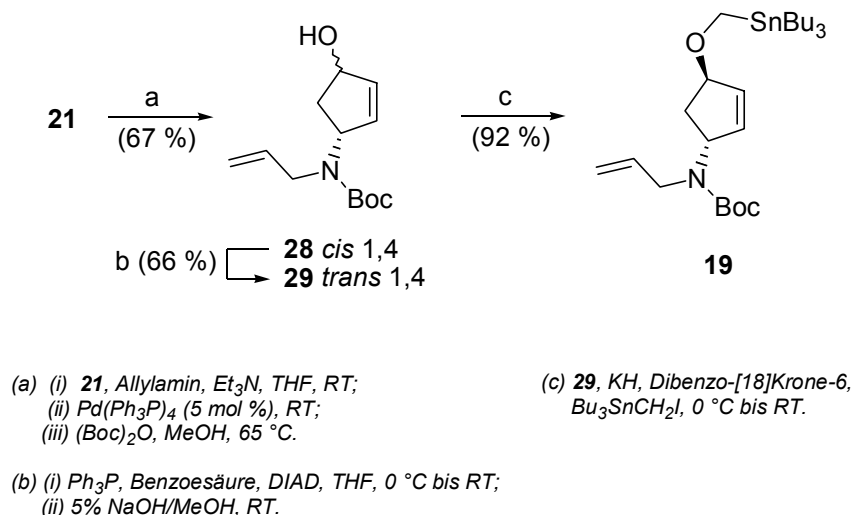
Ermutigt von diesen Ergebnissen wurde entschieden, die Boc-Gruppierung der Ts-Schutzgruppe vorzuziehen und die [2,3]-sigmatrope Umlagerung an Boc-geschützten Cyclopentenderivaten des Typs **19** zu untersuchen. Zudem sollte nun, angeregt von den Befunden, eine enantioselektive Strategie etabliert werden.

Zur Synthese von **19** war es denkbar, das Monoepoxid **20** als Ausgangsmaterial zu verwenden. Mit Bedacht auf die Durchführbarkeit einer asymmetrischen Pd(0)-katalysierten allylischen Substitution in großen Maßstäben, wurde jedoch beschlossen, das Acetat **21** in Bezug auf seine Verwendbarkeit als Edukt zu überprüfen.

Das enantiomerenreine Monoacetat **21** konnte entsprechend der Literaturvorschrift ausgehend von Cyclopentadien in drei Stufen zur Verfügung gestellt werden.^[26] Dabei wird Cyclopentadien einer [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-Sauerstoff unterworfen und *in situ* mit Thioharnstoff in Anwesenheit von Bengalrosa zum entsprechenden *cis*-Cyclopent-4-en-1,3-diol reduziert. Durch Diacetylierung des nicht isolierten *meso*-Diols und nachfolgender enzymatischer Hydrolyse des Diacetats (isoliert durch Kugelrohrdestillation) mittels *Novo SP-435* erhielt man das Monoacetat **21** im 50 g Maßstab in hoher Enantiomerenreinheit.

Das Boc-geschützte Amin **28** ließ sich durch η^3 -Allylpalladium-Substitution^[23] mit Allylamin, Filtration der Reaktionsmischung und Umsetzung mit Boc₂O in guter Gesamtausbeute aus **21** synthetisieren (*Schema 7*). Um die korrekte absolute Stereochemie des Naturstoffs zu erreichen, war eine Inversion der Konfiguration an C-4 in **28** notwendig. Daher wurde eine Mitsunobu-Reaktion mit Benzoesäure durchgeführt, wodurch der gewünschte *trans*-1,4 disubstituierte Alkohol **29** nach Hydrolyse des intermediär entstehenden Esters in 66 % Ausbeute über die beiden Stufen dargestellt werden konnte.

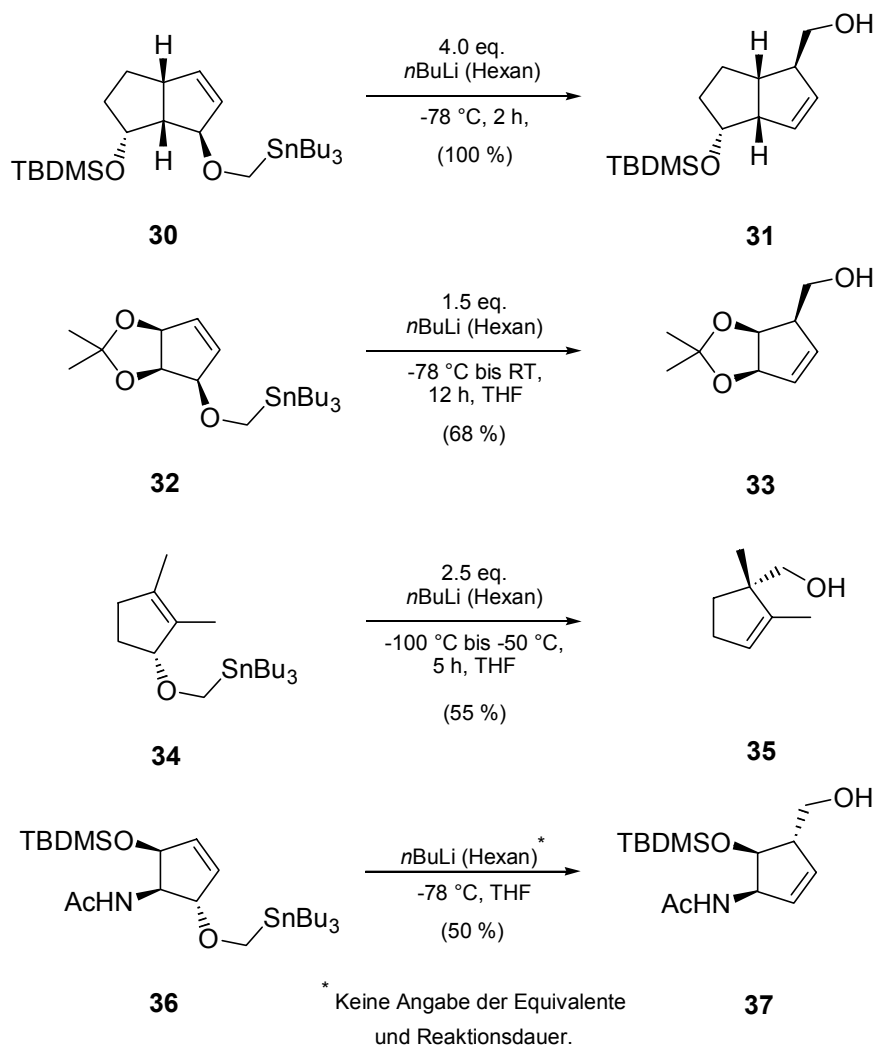
Nachfolgend sollte die Einführung des Hydroxymethyl-Substituenten durch [2,3]-Wittig-Still Umlagerung erreicht werden. Die Synthese des Vorläufers **19** gelang dabei in sehr guter Ausbeute (92 %) durch Umsetzung des deprotonierten Alkohols von **29** mit Tributyl-iodmethyl-stannan (*Schema 7*). Die Darstellung des Iod-Reagenzes erfolgte gemäß einer Literaturvorschrift von *Seyferth et al.*^[27] durch Synthese von Iodmethylzinkiodid und anschließender Umsetzung mit Tributylzinnchlorid, wodurch die Iodmethylverbindung in großen Mengen (50 - 100 g) zur Verfügung gestellt werden konnte.

Schema 7: Darstellung der Zinnverbindung **19**.

Die ersten Versuche zur Transmetallierung von **19** mit $n\text{BuLi}$ resultierten in einer [2,3] - sigmatropen Umlagerung in unbefriedigender Ausbeute (45 %).

Einer Literaturrecherche zufolge sind die optimalen Reaktionsbedingungen der Wittig-Still Umlagerung an Cyclopentenderivaten stark von der Art und Stellung der Substituenten abhängig. Ferner ist die Reaktionstemperatur und die Menge der verwendeten Base von entscheidender Bedeutung.

Beispielsweise gelang die Umlagerung von **30** (Troost *et al.*^[28]) unter Zugabe von 4 Äquivalenten $n\text{BuLi}$ und 2 h Rühren bei -78 °C in quantitativer Ausbeute (Schema 8). Van Boom *et al.*^[29] konnte das Stannan **32** mittels 1.5 Äquivalenten $n\text{BuLi}$ bei -78 °C transmetallieren und nach Erwärmung auf Raumtemperatur und 12 h Reaktionszeit in **33** umlagern.

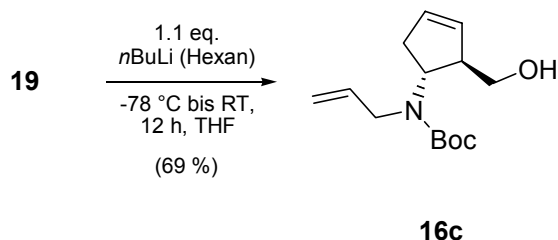


Schema 8: Beispiele literaturbekannter [2,3]-Wittig-Still Umlagerungen an Cyclopentenderivaten.

Die Umlagerung der trisubstituierten Cyclopentenverbindung **34** erfolgte nach *Mulzer et al.*^[30] bei -50°C in 55 % Ausbeute. Der *N*-Acetat geschützte Alkohol **37** konnte von *Lu et al.*^[31] in einer Ausbeute von 50 % synthetisiert werden (Schema 8).

Die Durchführung verschiedener Testreaktionen mit Variation der Reaktionstemperatur (-100°C bis RT), der Menge an Base (1.0 bis 4.0 eq.) und dem Lösungsmittel ($n\text{Hexan}/\text{THF}$), führte schließlich tatsächlich zu einem optimierten Syntheseprotokoll: durch tropfenweise Zugabe von 1.1 Äquivalenten $n\text{BuLi}$ zu einer Lösung des Stannans **19** in THF bei -78°C und anschließende Erwärmung der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur resultierte das Schlüsselintermediat **16c** in 69 % isolierter Ausbeute (Schema 9). Die Umlagerung lässt sich dabei problemlos im 10 g Maßstab durchführen (siehe experimenteller Teil). Die erwartete

1,2-*trans* Konfiguration von **16c** konnte durch ^1H NMR-spektroskopische Untersuchungen eindeutig nachgewiesen werden.



Schema 9: Synthese des Alkohols **16c** durch [2,3]-Wittig-Still Umlagerung.

3.3 Gegenüberstellung der Strategien zur Synthese von **16**

Mit der erfolgreichen Herstellung von **16b** und **16c** standen nun zwei Wege zur Darstellung von geeignet geschützten, enantiomerenreinen Schlüsselintermediaten **16** zur Verfügung.

Im direkten Vergleich bietet die Synthesestrategie mittels [2,3]-Wittig-Still Umlagerung (Schema 7/9) gegenüber der Organocuprat-Route (Schema 5) einige Vorteile: Es handelt sich um eine stereoselektive Reaktion, bei der das Produkt in Form eines Enantiomers resultiert. Die sigmatrope Umlagerung kann problemlos in großem Maßstab durchgeführt werden, wohingegen die Synthese des Cyanocuprates **18** präparativ recht aufwändig ist und die nucleophile Substitution am besten im kleinen Maßstab gelingt. Zudem erlaubt die Wittig-Still Strategie den Einsatz der attraktiven Boc-Schutzgruppe.

Diesen Beurteilungen zufolge stellt die [2,3] sigmatrope Umlagerung die Reaktion der Wahl zur Synthese des Schlüsselintermediates **16** dar.

4 Synthese des Intermediates 13

Auf dieser wichtigen Stufe der Synthese angelangt, galt es nun, sich mit der nötigen orthogonalen Schutzgruppenstrategie zur Darstellung des einfach geschützten Ziel-Alkaloids **1** näher zu beschäftigen. Die am Anfang der Totalsynthese durchgeführte retrosynthetische Analyse (*Schema 3*) identifizierte das Dien **14** als ein Intermediat einer späten Synthesestufe. Dieses Molekül benötigt zwei unterschiedliche Schutzgruppen, da das Stickstoffatom N-1' in Gegenwart des geschützten Atoms N-1 zur Vollendung der Totalsynthese acyliert werden muss. Da die Schutzgruppe PG¹ als Boc-Gruppe festgelegt ist, könnte die Platzierung einer Benzyloxycarbonyl - (Cbz-) Gruppierung an N-1' (d.h. PG²) reizvoll sein. Die Cbz Einheit hätte insbesondere den Vorteil, dass sie im Zuge der Hydrogenolyse der beiden Olefine in **14** ebenfalls abgespalten wird.

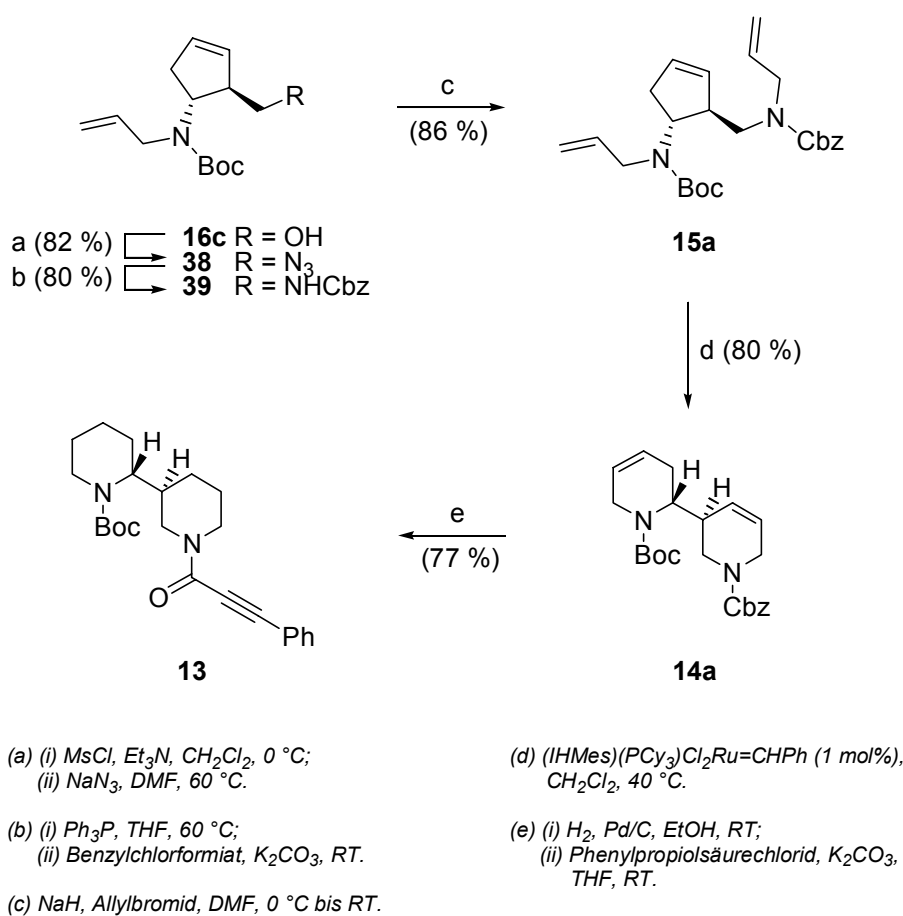
Daher galt es nun den Austausch der Hydroxyfunktionalität in **16c** durch eine Cbz-geschützte Allylamin-Gruppierung durchzuführen. Eine konventionelle und einwandfreie Strategie, die beispielsweise im Verlauf der Synthese von Tabak-Alkaloiden wie Nikotin und Anabasin erfolgreich verwendet wurde,^[32] beruht auf der Einführung von Azid durch nucleophile Substitution, nachfolgender Reduktion und Schützung, gefolgt von einer *N*-Alkylierung. Die Anwendung dieser Methode zur Transformation von **16c** ist in *Schema 10* dargestellt.

Durch die Überführung von **16c** in das entsprechende Mesylat und anschließender Substitution mit Natriumazid erhielt man **38** (82 % über zwei Stufen). Die nachfolgende Staudinger Reaktion^[33] konnte unter Standardbedingungen durchgeführt werden und lieferte eine gute Umsetzung zum entsprechenden Amin. Aufgrund von chromatographischen Trennproblemen wurde entschieden, ein Eintopf-Reduktions/Schützungs-Protokoll zu versuchen. Die Reaktionsmischung der Staudinger Reduktion wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit einem geringen Überschuss an Benzylchlorformiat in Anwesenheit von Kaliumcarbonat versetzt. Nach 3 h ließ sich das Cbz-geschützte Amin **39** in 80 % Ausbeute (2 Stufen) isolieren. Zur Darstellung des Metathesevorläufers **15a** wurde eine einfache Alkylierung mit Allylbromid durchgeführt (*Schema 10*).

Die nächste Synthesestufe beinhaltet die rutheniumkatalysierte Ringumlagerungsmetathese zum Aufbau des Bipiperidyl-Gerüsts. Bei der Reaktion von **15a** mit dem kommerziell

erhältlichen Alkylidenkomplex $(\text{IHMe})_3(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}^{[34]}$ (1 mol%) in siedendem Dichlormethan konnte nach 3 h dünnenschichtchromatographisch kein Edukt mehr **16** nachgewiesen werden. Die säulenchromatographische Reinigung des Reaktionsproduktes lieferte erwartungsgemäß das Bipiperidin **14a** in guter Ausbeute (80 %).

Die ^1H NMR spektroskopische Untersuchung von **14a** bewies den vollständigen Transfer der stereochemischen Information vom Ausgangsmaterial **15a** in das Metatheseprodukt.



Schema 10: Synthese von **13**.

Durch die erfolgreich angewendete Eintopfsequenz aus Reduktion und Acylierung zur Darstellung von **39** angeregt, sollte sich die Synthese von **13** ausgehend von **14a** ohne die Isolierung des entschützten Amins durchführen lassen (*Schema 10*).

Dazu wurde **14a** in Anwesenheit von katalytischen Mengen Pd/C bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes hydriert (bestimmt durch Dünnschichtchromatographie), der heterogene Katalysator abgetrennt, das Lösungsmittel ausgetauscht und das Rohprodukt in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Phenylpropiolsäurechlorid zur Reaktion gebracht. Erfreulicherweise resultierte gemäß dieser Vorgehensweise das Amid **13** nach Reinigung in 77 % Ausbeute als farbloser Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 50-51 °C.

17

5 Optimierte Synthese von Astrophylline 1

Auch wenn die Strategie zur Umsetzung von **16c** zu dem Cbz-geschützten Trien **15a** und der nachfolgenden Transformation zu dem Alkaloidvorläufer **13** erfolgreich war, motivierte die Gesamtausbeute von 35 % (**16c**→**13**) zur Erarbeitung einer optimierten Syntheseroute zu **13**.

Es wurde postuliert, dass die direkte Umsetzung von **16c** zu dem Ns-geschützten Trien **15b**, gefolgt von der späteren Abspaltung der Ns-Schutzgruppe die Effizienz zur Darstellung von **13** erhöhen sollte (*Schema 11*). Bezüglich der Gesamtausbeute und der Atomökonomie der Totalsynthese sollte diese Strategie eine Optimierung darstellen. In der Tat lieferte die Mitsunobu-Reaktion von **16c** mit *N*-Allylnosylamid **22** in Gegenwart von Diisopropylazodicarboxylat und Triphenylphosphin das Trien **15b** in hoher Ausbeute (95 %, *Schema 11*). Die nachfolgende Tandemmetathese von **15b** ließ sich unter analogen Bedingungen wie die Umlagerung von **15a** durchführen und stellte den Bicyclus **14b** in 82 % Ausbeute zur Verfügung. Dabei ist es interessant, dass die Ns-Gruppe, die sich in der Vergangenheit in Metathesereaktionen als problematisch erwies,^[35] keinen Einfluss auf die Ausbeute dieser Umlagerung hatte. Die anschließende Abspaltung der Ns-Gruppe mit Thiophenol, gefolgt von einer Sequenz aus Hydrogenierung und Acylierung, lieferte den Alkaloidvorläufer **13** in guter Ausbeute (63 % ausgehend von **14b**).

18

19

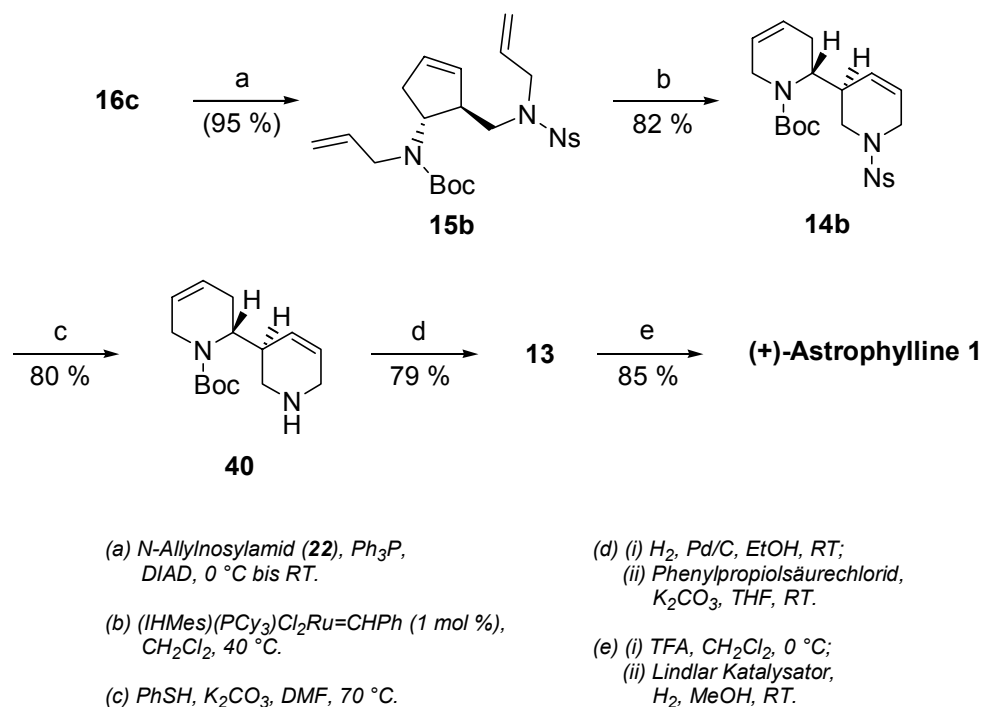
20

21

Der Versuch diese Synthesestufen durch Anwendung einer Eintopfreaktion zur Ns-Entschützung und *in situ* Schützung mit Phenylpropiolsäurechlorid, wie sie bei der Synthese von **17b** angewendet wurde (siehe *Schema 4*), effizienter zu gestalten, konnte nicht realisiert

werden: die dazu erforderliche vorangehende Hydrierung des Bicyclus **14b** resultierte in der Reduktion der Nitrofunktion, wodurch eine schwer abspaltbare Anilineinheit generiert wurde.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass diese Route zur Darstellung von **13** ausgehend von **16c**, im Vergleich zu der in *Schema 10* aufgezeigten, die Synthese um drei Stufen verkürzt und den Bicyclus **13** in einer erhöhten Ausbeute (49 %) liefert.



*Schema 11: Optimierte Darstellung von **13** und Synthese von Astrophylline **1**.*

Die finalen Stufen der Totalsynthese beinhalteten die Abspaltung der Boc-Gruppierung und **22** die nachfolgende *cis*-selektive Lindlar-Reduktion der Dreifachbindung, wodurch der Naturstoff **1** nach chromatographischer Reinigung in 85 % Ausbeute ausgehend von **13** als viskoses Öl erhältlich war.

Bemerkenswert ist, dass die *cis*-Zimtsäuregruppierung nur aus dem TFA-Salz von **13** (nach Entschützung) resultierte. Sofern das freie Piperidinderivat nach der Abspaltung der Boc-Gruppe isoliert und den Bedingungen der Lindlar-Reduktion unterworfen wurde, beobachtete man eine vollständige Reduktion der Dreifachbindung zu dem entsprechenden gesättigten Derivat.

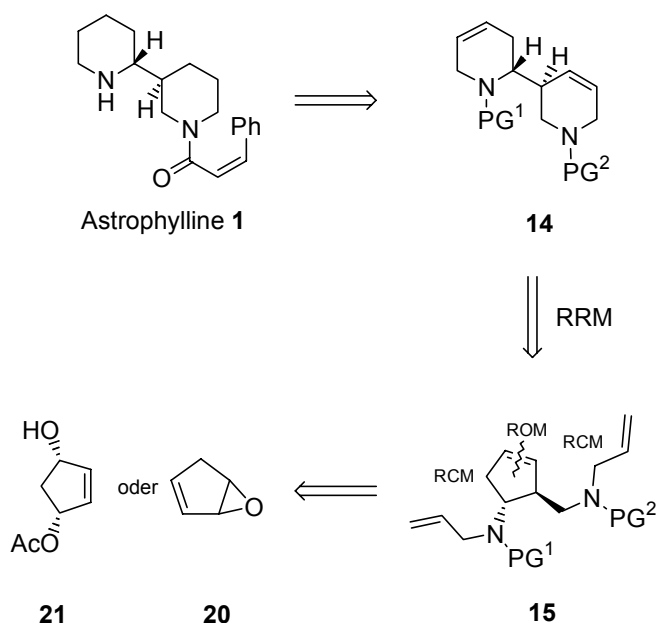
Die spektroskopischen und analytischen Daten von **1** waren mit denen in der Literatur beschriebenen vergleichbar. Die Konstitution des Alkaloids **1** ließ sich zweifellos anhand des ^1H NMR-Spektrums, das aufgrund der vorhandenen Amidrotamere bei 100 °C in DMSO gemessen wurde, sowie zweidimensionalen ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Korrelations-NMR-Spektren (COSY, HMQC), belegen. Strukturbeweisend war weiterhin das mit Hilfe des Massenspektrums ermittelte Molekulargewicht von 298, sowie die aus den Elementaranalysendaten berechnete Summenformel von $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Der Drehwert von **1** wurde mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27^\circ$ ($c = 0.35$, EtOH) bestimmt und war damit in Übereinstimmung mit dem natürlich vorkommenden Astrophylline ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23^\circ$ ($c =$ unspezifiziert, EtOH)).^[7]

6 Zusammenfassung des Projektes

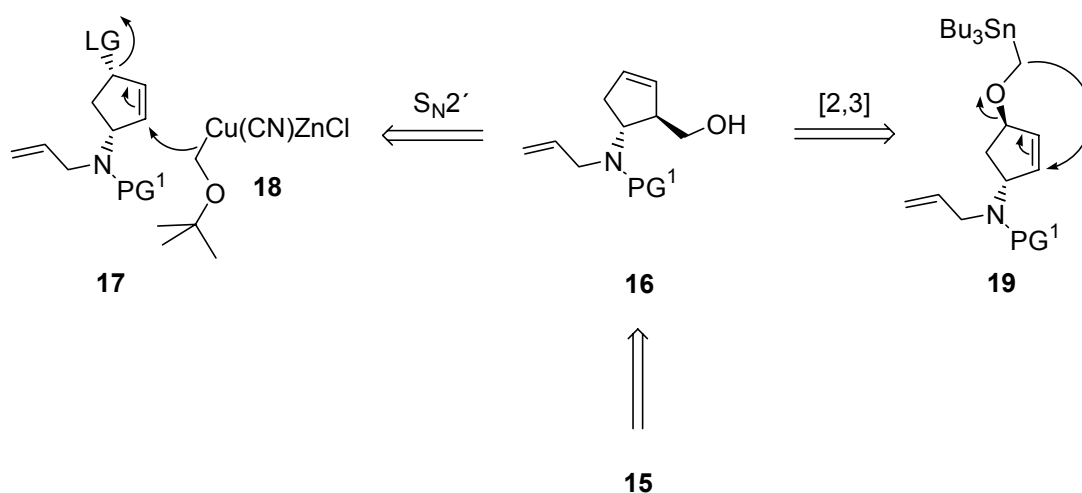
6.1 Zielsetzung und Retrosynthese

Das Ziel dieses Projektes war die enantioselektive Totalsynthese des Bipiperidin-Alkaloids (+)-Astrophylline **1**, dem vor allem aufgrund seiner ungewöhnlichen, nicht- C_2 -symmetrischen Molekülarchitektur, besonderes akademisches und biologisches Interesse zukommt. Da der Zugang zu derartigen unsymmetrisch verbrückten Bipiperidyl-Systemen bislang nicht etabliert war, sollte ein allgemeines Synthesekonzept aufgestellt und angewendet werden. Im Anschluss an die gegebenenfalls erfolgreiche Vollendung der Totalsynthese des Naturstoffs **1** sollten erste biologische Untersuchungen hinsichtlich der physiologischen Eigenschaften dieser Alkaloidfamilie durchgeführt werden.

Die Schlüsselintermediate der retrosynthetischen Analyse der Zielverbindung (siehe *Schema 3*) sind in *Schema 12* dargestellt. Ausgehend von dem enantiomerenreinen Monoacetat **21** oder dem Epoxid **20** sollte sich das Trien **15** darstellen und durch Anwendung einer Tandem-Ringumlagerungsmetathese (RRM), die eine Sequenz aus RCM/ROM/RCM beinhaltet in das bicyclische Molekül **14** überführen lassen. Eine orthogonale Schutzgruppenstrategie könnte ausgehend von **14** das unsymmetrische Substitutionsmuster der beiden Piperidinheterocyclen in **1** zur Verfügung stellen. Da damit zu rechnen ist, dass die stereochemische Information von **15** in das bicyclische Skelett **14** und damit auch in den Naturstoff **1** transferiert wird, nimmt die Synthese des enantiomerenreinen Triens **15** eine Schlüsselposition ein.

Schema 12: Retrosynthese von **1**.

Zur Herstellung von **15** sollten sich prinzipiell zwei Methoden eignen: Die zink-vermittelte S_N2' -Addition des Cyanocuprates **18** an Bausteine des Typs **17**, sowie die sigmatrope [2,3]-Wittig-Still Umlagerung von Stannanen des Typs **19** sollten zu Derivaten des Typs **16** führen (Schema 13), welche sich anschließend in **15** überführen lassen sollten. Beide Substrate **17** und **19** könnten durch metallkatalysierte Transformationen aus den Materialien **21** oder **20** bereitet werden.

Schema 13: Retrosynthese von **15**.

6.2 Zusammenfassung der Forschungsergebnisse

Die S_N2' -Reaktion wurde an Derivaten des Typs **17**, die durch Pd(0)-katalysierte Öffnung von **20** zugänglich waren, getestet. Dank der Variation der Schutzgruppe PG¹ (Ns, Cbz, Ts) und der Fluchtgruppe LG (AcO, Cl) konnten optimierte Reaktionsbedingungen zur Darstellung des *N*-Ts-geschützten Alkohols **16b** gefunden werden (*Schema 4/Schema 5*). Es zeigte sich, dass eine Boc-Gruppe (PG¹), die unter den Bedingungen der S_N2' -Reaktion nicht toleriert wurde, die Effizienz der Totalsynthese im Hinblick auf eine orthogonale Schutzgruppenstrategie steigerte (*Schema 6*).

Ausgehend von **21** lieferte eine Pd(0)-katalysierte Allylaminierung, gefolgt von einer *N*-Boc-Schätzung den *cis*-1,4-disubstituierten Alkohol **28** (*Schema 7*). Die Inversion der Konfiguration an C-4 mittels Mitsunobu-Reaktion und anschließender Umsetzung mit Bu₃SnCH₂I ergab das Stannan **19**, das unter optimierten Reaktionsbedingungen in einer sigmatropen [2,3]-Wittig-Still Umlagerung in 69 % in das Schlüsselintermediat **16c** überführt werden konnte (*Schema 9*).

Die Darstellung des Cbz-geschützten Metathesevorläufers **15a** wurde durch Azid-Austausch der Hydroxyfunktion in **16c**, Reduktion des Azids zum Amin, *N*-Cbz-Schätzung und *N*-Allylierung erreicht (*Schema 10*). Die rutheniumkatalysierte Tandem-Ringumlagerungsmetathese führte in guter Ausbeute (80 %) zum Aufbau des unsymmetrisch verbrückten Bipiperidyl-Skeletts des Naturstoffs. Eine Sequenz aus Hydrierung, Cbz-Entschätzung und Einführung der Phenylpropiolsäuregruppierung lieferte den Alkaloidvorläufer **13** (*Schema 10*).

Eine Optimierung der Synthesestufen zu **13** ergab ein Syntheseprotokoll, bestehend aus einer Mitsunobu-Reaktion von **16c** mit *N*-Allylnosylamid **22**, nachfolgender Metathese zum Bicyclus **14b** gefolgt von einer Ns-Abspaltung, Hydrierung und Acylierung mit Phenylpropiolsäurechlorid (*Schema 11*). Damit konnte eine Verkürzung der Synthese von **16c** zu **13** um drei Stufen und eine Ausbeutesteigerung von 35 % auf 49 % erreicht werden.

Den erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese bildete eine Kombination aus Boc-Abspaltung mittels TFA, gefolgt von einer *cis*-selektiven Lindlar-Reduktion zur stereoselektiven Ausbildung der Zimtsäure-Einheit des Alkaloids **1** (*Schema 11*).

6.3 Optimierte Totalsynthese von Astrophylline 1

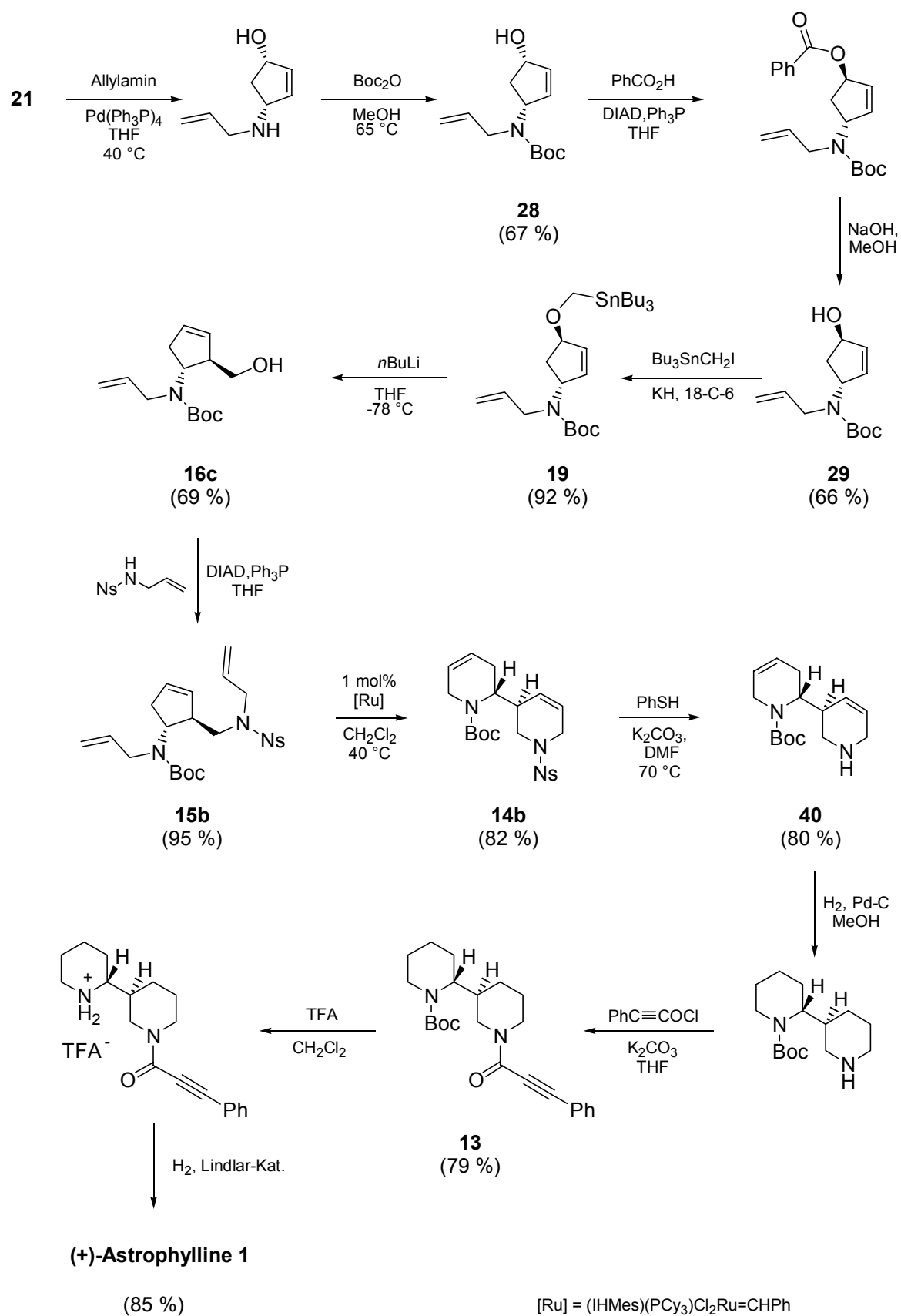
Die zum Aufbau des Naturstoffs **1** durchgeführte und optimierte Totalsynthese ist in *Schema 14* abgebildet. Das Protokoll zur Darstellung von Astrophylline **1** umfasst 13 synthetische Stufen ausgehend von dem enantiomerenreinen, in großen Mengen einfach herstellbarem (+)-(1*R*,4*S*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat (**21**). Durch den Einsatz von eleganten Schlüsselreaktionen, wie der etablierten Pd(0)-katalysierten Allylaminierung, der stereokontrollierten, sigmatropen [2,3]-Wittig-Still Umlagerung und der effizienten Tandem-Ringumlagerungsmetathese (RRM), lässt sich der Naturstoff in einer Gesamtausbeute von 12 % im 100 mg Maßstab zur Verfügung stellen.

7 Ausblick

Mit den erfolgreich abgeschlossenen Studien zur Totalsynthese des Alkaloids Astrophylline **1** konnte erstmals ein synthetischer Zugang zu nicht-*C*₂-symmetrischen Bipiperidyl-Gerüsten erschlossen werden. Durch Anwendung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie ließ sich das bicyclische Molekül mit selektiv abspaltbaren Schutzgruppen versehen, wodurch eine zukünftige Derivatisierung des Naturstoffs in einfacher Weise vorgenommen werden könnte.

Das Synthesekonzept sollte zudem den Aufbau weiterer, unsymmetrisch verbrückter Heterocyclen erlauben. Da anstelle der Allylamid-Substituenten auch längerkettige terminale oder interne Alkenyle, sowie Alkenylether-Einheiten toleriert werden sollten, könnte man diese Synthesestrategie zur Darstellung von anderen stickstoff- oder sauerstoffhaltigen, bicyclischen Naturstoffen nutzen und weiter ausarbeiten.

Da die biologische Untersuchung des Naturstoffs Astrophylline zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist, können an dieser Stelle noch keine Aussagen über die physiologischen Eigenschaften des Alkaloids getroffen werden. Es bleibt somit abzuwarten, welche biologische Fähigkeit Astrophylline von der Natur zugewiesen bekommen hat.



Schema 14: Optimierte Totalsynthese von Astrophylline 1.

8 Experimenteller Teil

Generelle Methoden und Materialien

Drehwerte wurden mit einem *Perkin-Elmer* Polarimeter 341 bei Raumtemperatur bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Das Lösungsmittel ist vermerkt, die Konzentration ist in g/100 ml angegeben.

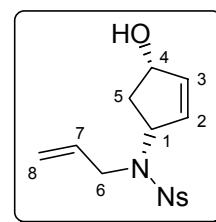
Die Darstellung von Tributyl-iodmethyl-stannan erfolgte gemäß der Literaturvorschrift.^[27] Das Enzym *Novo SP-435* ist bei *Novo Nordisk Pharma GmbH* erhältlich. Die Synthese der *N*-geschützten *Ns*- und *Ts*-Allylamine erfolgte konventionell aus Allylamin und den entsprechenden Sulfonsäurechloriden in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

Für alle weiteren Methoden und Materialien siehe Kapitel I, Abschnitt 7.

Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten:

1: Darstellung von *cis-N*-Allyl-*N*-(4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-4-nitrobenzolsulfonamid (**24**)

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (299 mg, 0.33 mmol, 2 mol%) wird in THF (10 ml, 0.03 M) vorgelegt und unter Rühren mit dppe (526 mg, 1.33 mmol, 8 mol%) versetzt. Zu dieser Mischung wird *N*-Allyl-*p*-nosylamid **22** (3.94 g, 16.28 mmol, 1.0 eq.) in THF (16 ml, 1 M) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (4.96



g, 24.42 mmol, 1.5 eq.) eingetragen und 30 min bei RT gerührt. Danach wird Cyclopentadienmonoxid **20** (4.01 g, 24.42 mmol, 1.5 eq.) über einen Zeitraum von 6 h zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C gehalten, danach auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt, der erhaltene Rückstand in MTBE (50 mL) aufgenommen und mit 4*N* HCl (25 ml) so lange behandelt, bis das intermediäre Reaktionsprodukt, der TMS-geschützte Alkohol, vollständig hydrolysiert ist

($R_f = 0.90$, $n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 1:2). Danach wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 2:1) des Rückstandes liefert **24** (3.36 g, 64%) als hellgelbes Öl.

$R_f = 0.33$ ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 1:2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (dt, $J = 15, 4$ Hz, 1H, H-5), 2.18 (bs, 1H, OH), 2.56 (dt, $J = 15, 8$ Hz, 1H, H-5), 3.79 (dddd, $J = 16, 6, 6, 2$ Hz, 2H, H-6), 4.66 (m, 1H, H-4), 4.87 (m, 1H, H-1), 5.14 (dd, $J = 10, 1$ Hz, 1H, H-8, Z), 5.21 (dd, $J = 17, 1$ Hz, 1H, H-8, E), 5.58 (ddd, $J = 6, 2, 1$ Hz, 1H, H-3), 5.77 (dddd, $J = 17, 10, 6, 6$ Hz, 1H, H-7), 5.95 (ddd, $J = 6, 2, 2$ Hz, 1H, H-2), 8.00 (d, $J = 8$ Hz, 2H, pNs), 8.33 (d, $J = 8$ Hz, 2H, pNs).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 38.5$ (CH_2 , C-5), 46.7 (CH_2 , C-6), 62.5 (CH, C-1), 74.4 (CH, C-4), 118.1 (CH_2 , C-8), 124.3 (CH, pNs), 128.4 (CH, pNs), 132.2 (CH, C-2), 134.8 (CH, C-7), 137.7 (CH, C-3), 146.5 (C_q , pNs), 149.9 (C_q , pNs).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3528$ (br), 3105 (w), 1606 (m), 1529 (s), 1350 (s), 1163 (s), 1089 (m), 855 (m), 734 (m).

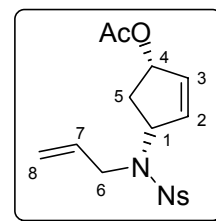
MS (EI, 140 °C) m/z (%): 324 ($[\text{M}^+]$, 2), 307 (16), 186 (15), 138 (52), 122 (29), 83 (69), 66 (100).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M^+): ber. 324.0780, gef. 324.0780.

CHN-Analyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$): ber. C 51.84 %, H 4.97 %, N 8.64 %;
gef. C 51.58 %, H 4.91 %, N 8.57 %.

2: Darstellung von *cis*-4-*N*-(Allyl-(4-nitrobenzolsulfonyl)-amino]-cyclopent-2-enylacetat (**17a**)

Zu einer Lösung aus **24** (300 mg, 0.93 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml, 0.3 M) wird Triethylamin (0.21 ml, 2.79 mmol, 3 eq.) und DMAP (11 mg, 0.09 mmol, 10 mol%) zugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Es wird mit Acetylchlorid (0.80 ml, 1.12 mmol, 1.2 eq.) versetzt und die Reaktionsmischung 14 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit CH₂Cl₂



(10 ml) verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (NaSO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 4:1) des Rückstandes liefert **17a** (310 mg, 91 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.87$ (*n*Hexan/EtOAc 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (dt, J = 15, 4 Hz, 1H, H-5), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.66 (dt, J = 15, 8 Hz, 1H, H-5), 3.75 (dddd, J = 16, 6, 6, 2 Hz, 2H, H-6), 5.04 (m, 1H, H-1), 5.15 (dd, J = 10, 1 Hz, 1H, H-8, *Z*), 5.22 (dd, J = 17, 1 Hz, 1H, H-8, *E*), 5.48 (m, 1H, H-4), 5.71-5.82 (m, 2H, H-3, H-7), 5.98 (ddd, J = 6, 2, 2 Hz, 1H, H-2), 8.03 (d, J = 8 Hz, 2H, *p*Ns), 8.37 (d, J = 8 Hz, 2H, *p*Ns).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 20.9 (CH₃, COCH₃), 35.0 (CH₂, C-5), 46.0 (CH₂, C-6), 62.0 (CH, C-1), 76.5 (CH, C-4), 118.2 (CH₂, C-8), 124.4 (CH, *p*Ns), 128.4 (CH, *p*Ns), 134.1 (CH, C-2), 134.7, 134.8 (CH, C-7, C-3), 146.4 (C_q, *p*Ns), 150.0 (C_q, *p*Ns), 170.3 (C_q, COCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3103 (w), 1730 (s), 1606 (w), 1527 (s), 1347 (s), 1161 (s), 1088 (m), 854 (m), 732 (m).

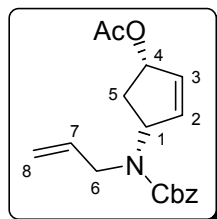
MS (EI, 120 °C) m/z (%): 366 ([M⁺], 2), 323 (100), 307 (39), 180 (73), 138 (35), 66 (75).

HR-MS (C₁₆H₁₈N₂O₆S, M⁺): ber. 366.0886, gef. 366.0882.

CHN-Analyse (C₁₆H₁₈N₂O₆S):

ber. C 52.45 %, H 4.95 %, N 7.65 %;

gef. C 52.25 %, H 4.96 %, N 7.51 %.

3: Darstellung von *cis*-4-*N*-(Allyl-benzyloxycarbonyl-amino)-cyclopent-2-enylacetat (17b**)**

17a (366 mg, 1.00 mmol) und K₂CO₃ (345 mg, 2.5 mmol, 2.5 eq.) werden in DMF (4 ml, 0.25 M) suspendiert und mit PhSH (0.12 ml, 1.20 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Die Mischung wird auf 70 °C erhitzt und 1 h gerührt. Anschließend wird die Suspension auf 0 °C gekühlt und Benzylchlorformiat (0.21 ml, 1.5 mmol, 1.5 eq.) zugetropft. Die

Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C und 2 h bei RT gerührt, danach in Wasser (30 ml) gegeben und mit MTBE (15 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und erneut mit MTBE (2 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (NaSO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 4:1) des Rückstandes liefert **17b** (251 mg, 80 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.77 (*n*Hexan/EtOAc 2:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (dt, *J* = 15, 4 Hz, 1H, H-5), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.79 (dt, *J* = 15, 8 Hz, 1H, H-5), 3.67-3.92 (m, 2H, H-6), 5.02-5.18 (m, 4H, H-8, Cbz), 5.32 (m, 1H, H-1), 5.53 (m, 1H, H-4), 5.82 (m, 1H, H-7), 5.92-5.97 (m, 2H, H-2, H-3), 7.28-7.39 (m, 5H, Cbz).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 21.1 (CH₃, COCH₃), 35.4 (CH₂, C-5), 45.7 (CH₂, C-6), 60.0 (CH, C-1), 76.8 (CH, C-4), 116.8 (CH₂, C-8), 127.8, 128.5, 129.9, 133.4, 135.2, 135.8 (CH, C-2, C-3, C-7, Cbz), 136.7 (C_q), 156.2 (C_q, Cbz), 170.6 (C_q, COCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2951 (w), 1734 (s), 1696 (s), 1236 (s), 1168 (m), 1021 (m).

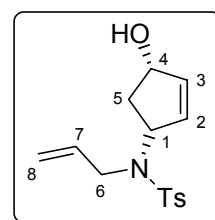
MS (EI, 75 °C) *m/z* (%): 315 ([M⁺], <1), 120 (8), 91 (100).

HR-MS ($C_{18}H_{21}NO_4$, M^+): ber. 315.1471, gef. 315.1474.

CHN-Analyse ($C_{18}H_{21}NO_4$): ber. C 68.55 %, H 6.71 %, N 4.44 %;
gef. C 67.94 %, H 6.57 %, N 4.34 %.

4: Darstellung von *cis*-*N*-Allyl-*N*-(4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-4-methylbenzolsulfonamid (**25**)

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (297 mg, 0.32 mmol, 2 mol%) wird in THF (10 ml, 0.03 M) vorgelegt und unter Rühren mit dppe (510 mg, 1.28 mmol, 8 mol%) versetzt. Zu dieser Mischung wird *N*-Allyl-tosylamid **23** (3.38 g, 16.00 mmol, 1.0 eq.) in THF (16 ml, 1 M) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (4.87 g, 24.00 mmol, 1.5 eq.) eingetragen und 30 min bei RT gerührt. Danach wird Cyclopentadienmonoxid **20** (3.93 g, 24.00 mmol, 1.5 eq.) über einen Zeitraum von 6 h zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C gehalten, danach auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt, der erhaltene Rückstand in MTBE (50 mL) aufgenommen und mit 4*N* HCl (25 ml) so lange behandelt, bis das intermediäre Reaktionsprodukt, der TMS-geschützte Alkohol, vollständig hydrolysiert ist (R_f = 0.90, *n*Hexan/EtOAc 1:2). Danach wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 2:1) des Rückstandes liefert **25** (2.81 g, 60%) als hellgelbes Öl.



R_f = 0.58 (*n*Hexan/EtOAc 1:1)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (dt, J = 15, 4 Hz, 1H, H-5), 1.88 (d, J = 6 Hz, 1H, OH), 2.43 (s, 3H, Ts), 2.54 (dt, J = 15, 8 Hz, 1H, H-5), 3.72 (dddd, J = 14, 6, 6, 2 Hz, 2H, H-6), 4.64 (m, 1H, H-4), 4.84 (m, 1H, H-1), 5.13 (dd, J = 10, 1 Hz, 1H, H-8, *Z*), 5.21 (dd, J = 17, 1 Hz, 1H, H-8, *E*), 5.59 (ddd, J = 6, 2, 1 Hz, 1H, H-3), 5.85 (dddd, J = 17, 10, 6, 6 Hz, 1H, H-7), 5.92 (ddd, J = 6, 2, 2 Hz, 1H, H-2), 7.29 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts), 7.71 (d, J = 8 Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 21.5 (CH_3 , Ts), 38.4 (CH_2 , C-5), 46.7 (CH_2 , C-6), 62.2 (CH , C-1), 74.7 (CH , C-4), 117.2 (CH_2 , C-8), 127.2 (CH , Ts), 129.7 (CH , Ts), 133.1 (CH , C-2), 136.0 (CH , C-7), 136.9 (CH , C-3), 137.5 (C_q , Ts), 143.3 (C_q , Ts).

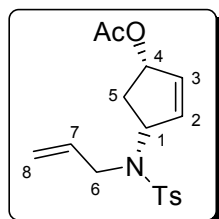
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3511 (br), 2978 (w), 1333 (m), 1157 (s), 1090 (m).

MS (EI, 120 °C) m/z (%): 293 ($[\text{M}^+]$, 1), 276 (5), 237 (52), 210 (69), 155 (57), 138 (100), 91 (93).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$, M^+): ber. 293.1086, gef. 293.1088.

CHN-Analyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$): ber. C 61.41 %, H 6.53 %, N 4.77 %;
gef. C 61.65 %, H 6.18 %, N 4.78 %.

5: Darstellung von *cis*-4-*N*-[Allyl-(4-methyl-benzolsulfonyl)-amino]-cyclopent-2-enylacetat (17c**)**



Zu einer Lösung aus **25** (293 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml, 0.3 M) wird Triethylamin (0.23 ml, 3.00 mmol, 3.0 eq.) und DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) zugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Es wird mit Acetylchlorid (0.86 ml, 1.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt und die Reaktionsmischung 13 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (NaSO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 4:1) des Rückstandes liefert **17c** (298 mg, 89 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.69 (*n*Hexan/EtOAc 2:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (dt, J = 15, 4 Hz, 1H, H-5), 2.00 (s, 3H, COCH_3), 2.44 (s, 3H, Ts), 2.58 (dt, J = 15, 8 Hz, 1H, H-5), 3.62 (br dd, J = 14, 6 Hz, 1H, H-6), 3.72 (br dd, J = 14, 6 Hz, 1H, H-6), 4.90 (m, 1H, H-1), 5.12 (dd, J = 10, 1 Hz, 1H, H-8, Z), 5.20 (dd, J = 17,

1 Hz, 1H, H-8, *E*), 5.45 (m, 1H, H-4), 5.71 (m, 1H, H-3), 5.85 (dddd, $J = 17, 10, 6, 6$ Hz, 1H, H-7), 5.91 (m, 1H, H-2), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (CH_3 , COCH_3), 21.5 (CH_3 , Ts), 34.7 (CH_2 , C-5), 45.7 (CH_2 , C-6), 61.7 (CH , C-1), 76.7 (CH , C-4), 117.1 (CH_2 , C-8), 127.2 (CH , Ts), 129.7 (CH , Ts), 133.2 (CH , C-2), 135.5 (CH , C-7), 135.9 (CH , C-3), 137.3 (C_q , Ts), 143.4 (C_q , Ts), 170.38 (C_q , COCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952$ (w), 1736 (s), 1239 (s), 1160 (s), 1091 (m).

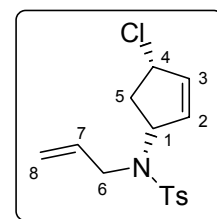
MS (EI, 100 °C) m/z (%): 335 ($[\text{M}^+]$, 2), 292 (56), 210 (34), 180 (50), 155 (38), 120 (53), 91 (100).

HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$, M^+): ber. 335.1191, gef. 335.1191.

CHN-Analyse ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$): ber. C 60.88 %, H 6.31 %, N 4.18 %;
gef. C 60.73 %, H 6.25 %, N 4.25 %.

6: Darstellung von *cis*-*N*-Allyl-*N*-(4-chlor-cyclopent-2-enyl)-4-methylbenzolsulfonamid (**17d**)

25 (1.32 g, 3.50 mmol) wird in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und tropfenweise bei 0 °C mit Thionylchlorid (0.57 ml, 7.20 mmol, 1.6 eq.) versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 5 min werden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc 4:1). Es resultiert **17d** (1.22 g, 87 %) als farbloses Öl (de = 5:1).



$R_f = 0.73$ (*n*Hexan/EtOAc 2:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.74$ (dt, $J = 15, 4$ Hz, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, Ts), 2.78 (dt, $J = 15, 8$ Hz, 1H, H-5), 3.64 (m, 1H, H-6), 3.80 (m, 1H, H-6), 4.64 (m, 1H, H-4), 4.78 (m, 1H, H-1), 5.13 (dd, $J = 10, 1$ Hz, 1H, H-8, *Z*), 5.23 (dd, $J = 17, 1$ Hz, 1H, H-8, *E*), 5.66 (m, 1H, H-

3), 5.86 (dddd, $J = 17, 10, 6, 6$ Hz, 1H, H-7), 5.91 (m, 1H, H-2), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (CH_3 , Ts), 38.5 (CH_2 , C-5), 46.3 (CH_2 , C-6), 61.0 (CH , C-1), 62.9 (CH , C-4), 117.4 (CH_2 , C-8), 127.1 (CH , Ts), 129.7 (CH , Ts), 133.8 (CH , C-2), 135.0 (CH , C-7), 135.5 (CH , C-3), 137.2 (C_q , Ts), 143.5 (C_q , Ts).

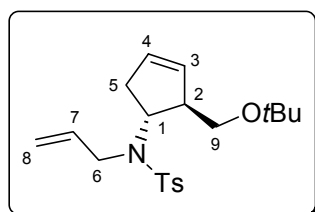
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978$ (w), 1336 (s), 1158 (s), 1091 (s).

MS (EI, 100 °C) m/z (%): 311 ($[\text{M}^+]$, 12), 276 (100), 155 (16), 91 (37).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$, M^+): ber. 311.0747, gef. 311.0743.

CHN-Analyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$): ber. C 57.78 %, H 5.82 %, N 4.47 %;
gef. C 57.76 %, H 5.78 %, N 4.59 %.

7: Darstellung von *cis*-*N*-Allyl-*N*-(2-*tert*-butoxymethyl-cyclopent-3-enyl)-4-methylbenzolsulfonamid (16a)



Zu einer Suspension von KO^tBu (256 mg, 2.28 mmol, 4.0 eq.) in MTBE (2.9 ml) wird bei -70 °C tropfenweise $t\text{BuLi}$ (1.7 M/Pentane, 1.46 ml, 2.51 mmol, 4.4 eq.) zugegeben. Die resultierende Mischung wird einige Minuten bei -70 °C gerührt, bis ein Farbumschlag nach gelb erfolgt. Danach wird die Reaktionstemperatur innerhalb von 3 h auf -20 °C erhöht und erneut auf -60 °C erniedrigt, bevor eine 0.5M Lösung von ZnCl_2 in THF (347 mg ZnCl_2 /5.1 ml THF, 2.52 mmol, 4.5 eq.) zugegeben wird. Nach zweistündigem Rühren bei -60 °C wird eine Lösung aus CuCN (56 mg, 0.62 mmol, 1.1 eq.) und LiCl (60 mg, 1.43 mmol, 2.3 eq.) in THF (2.0 ml) zugegeben. Die Mischung wird auf -75 °C gekühlt und mit **17d** (175 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.) in THF (0.5 ml) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und 12 h gerührt. Danach wird ges. NH_4Cl -Lösung (10 ml) zugegeben und die Lösung mit MTBE (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (NaSO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die

chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 8:1) des Rückstandes liefert **16a** (116 mg, 57 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.87$ (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.14 (m, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H, Ts), 2.41-2.50 (m, 1H, H-5), 2.78 (m, 1H, H-2), 3.11 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H, H-9), 3.22 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H, H-9), 3.63 (m, 1H, H-6), 3.81 (m, 1H, H-6), 4.34 (ddd, $J = 9, 5, 5$ Hz, 1H, H-1), 5.07 (br d, $J = 10$ Hz, 1H, H-8, *Z*), 5.18 (br d, $J = 17$ Hz, H-8, *E*), 5.65 (m, 2H, H-3, H-4), 5.89 (dddd, $J = 17, 10, 6, 6$ Hz, 1H, H-7), 7.27 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (CH_3 , Ts), 27.4 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.6 (CH_2 , C-5), 46.7 (CH_2 , C-6), 50.8 (CH , C-2), 59.4 (CH , C-1), 63.5 (CH_2 , C-9), 72.7 (C_q , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 116.7 (CH_2 , C-7), 127.4 (CH , Ts), 129.5 (CH , C-3), 129.8 (CH , Ts), 131.8 (CH , C-4), 135.8 (CH , C-7), 138.0 (C_q , Ts), 143.0 (C_q , Ts).

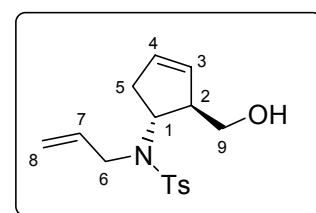
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2973$ (w), 1340 (s), 1158 (s), 1091 (s).

MS (EI, 140 °C) m/z (%): 363 ($[\text{M}^+]$, <1), 289 (40), 276 (75), 208 (71), 155 (62), 91 (100), 57 (77).

HR-MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$, M^+): ber. 363.1868, gef. 363.1868.

8: Darstellung von *cis*-*N*-Allyl-*N*-(2-hydroxymethyl-cyclopent-3-enyl)-4-methylbenzolsulfonamid (**16b**)

Zu einer Lösung von **16a** (200 mg, 0.55 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml, 0.3 M) wird bei 0 °C TFA (0.4 ml) zugetropft und die Lösung 14 h bei RT gerührt. Danach werden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt, der Rückstand in einer Mischung aus MeOH und Wasser



(1 ml/2 ml) aufgenommen und mit KOH (40 mg, 0.95 mmol, 1.7 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird bei RT gerührt, bis das intermediäre Reaktionsprodukt, der

Trifluoressigsäureester ($R_f = 0.74$, *n*Hexan/EtOAc 3:1), vollständig gespalten ist. Die Mischung wird anschließend mit ges. NH_4Cl -Lösung (2 ml) versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (NaSO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 3:1) des Rückstandes liefert **16b** (268 mg, 79%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.18$ (m, 1H, H-5), 2.39-2.47 (m, 4H, Ts, H-5), 3.13 (m, 1H, H-2), 3.64 (m, 1H, H-6), 3.89 (m, 1H, H-6), 4.14 (dd, $J = 11, 6$ Hz, 1H, H-9), 4.39 (ddd, $J = 9, 5, 5$ Hz, 1H, H-1), 4.45 (dd, $J = 11, 5$ Hz, 1H, H-9), 5.12 (br d, $J = 10$ Hz, 1H, H-8, *Z*), 5.19 (br d, $J = 17$ Hz, H-8, *E*), 5.56 (m, 1H, H-3), 5.76 (m, 1H, H-4), 5.89 (dddd, $J = 17, 10, 6, 6$ Hz, 1H, H-7), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts).

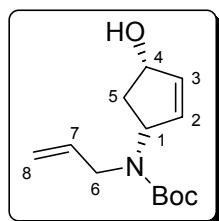
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (CH_3 , Ts), 35.7 (CH_2 , C-5), 46.7 (CH_2 , C-6), 49.2 (CH , C-2), 59.1 (CH , C-1), 68.3 (CH_2 , C-9), 117.2 (CH_2 , C-7), 127.2 (CH , Ts), 128.8 (CH , C-3), 129.7 (CH , Ts), 132.0 (CH , C-4), 135.5 (CH , C-7), 137.5 (C_q , Ts), 143.5 (C_q , Ts).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3528$ (br), 2924 (w), 1334 (s), 1155 (s), 1091 (m).

MS (EI, 110 °C) m/z (%): 307 ($[\text{M}^+]$, <1), 276 (90), 222 (29), 152 (94), 91 (100), 68 (34).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, M^+): ber. 307.1242, gef. 307.1247.

9: Darstellung von Allyl-((1*R*,4*S*)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**28**)



Zu einer Mischung aus **21** (10.00 g, 70.3 mmol) und Allylamin (13.20 ml, 175.8 mmol, 2.5 eq.) in THF (280 ml, 0.25 M) wird Triethylamin (29.40 ml, 210.9 mmol, 3.0 eq.) zugetropft und die Lösung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird portionsweise $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (4.05 g, 3.5 mmol, 5 mol%) innerhalb 80 min zugegeben und die Reaktionsmischung 13 h bei RT gerührt. Die Lösung wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in Methanol (175 ml) gelöst und

über wenig Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird mit Boc_2O (16.94g, 77.4 mmol, 1.1 eq.) versetzt und die Lösung 14 h zum Sieden erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstandes chromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc 2:1). Es resultiert **28** (11.27 g, 67%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.57$ (*n*Hexan/EtOAc 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +247^\circ$ ($c = 0.83$, EtOH).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.63 (m, 1H, H-5), 2.48 (bs, 1H, OH), 2.68 (dt, $J = 15, 8$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (m, 2H, H-6), 4.65 (m, 1H, H-4), 5.09-5.15 (m, 2H, H-8), 5.77-5.86 (m, 2H, H-3, H-7), 5.97 (m, 1H, H-2).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 39.0 (CH_2 , C-5), 48.2 (CH_2 , C-6), 60.9 (CH, C-1), 74.8 (CH, C-4), 79.8 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 115.4 (CH_2 , C-8), 133.3 (CH, C-2), 135.4 (CH, C-7), 136.1 (CH, C-3), 155.1 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3424$ (br), 2976 (m), 1690 (s), 1668 (s), 1404 (s), 1168 (s), 1142 (s).

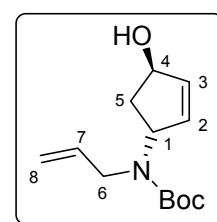
MS (EI, 60 °C) m/z (%): 239 ($[\text{M}^+]$, <1), 183 (38), 165 (54), 120 (27), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, M^+): ber. 239.1521, gef. 239.1522.

CHN-Analyse ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$): ber. C 65.25 %, H 8.84 %, N 5.85 %;
gef. C 64.89 %, H 8.83 %, N 5.84 %.

10: Darstellung von Allyl-((1*R*,4*R*)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**29**)

Zu einer Lösung von **28** (8.52 g, 35.6 mmol) in THF (225 ml, 0.16 M) wird Triphenylphosphin (18.70 g, 71.2 mmol, 2.0 eq.) und Benzoesäure (6.53 g, 53.4 mmol, 1.5 eq.) zugegeben. Die Mischung wird auf 0 °C



gekühlt und innerhalb 1 h mit Diisopropylazodicarboxylat (12.8 ml, 60.5 mmol, 1.7 eq.) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 2h bei RT gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in EtOAc (50 ml) aufgenommen. Nach Filtration über wenig Kieselgel wird das Benzoat durch Zugabe von 40 ml einer 5%igen NaOH/Methanol Mischung hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc 2:1-1:1). Es resultiert **29** (5.62 g, 66 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.25 (*n*Hexan/EtOAc 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +157^{\circ}$ (*c* = 0.84, EtOH).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): δ = 1.45 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.06 (m, 2H, H-5), 3.56 (m, 2H, H-6), 4.95 (m, 1H, H-4), 5.03-5.09 (m, 2H, H-8), 5.43 (m, 1H, H-1), 5.78 (m, 1H, H-7), 5.86 (m, 1H, H-3), 5.98 (m, 1H, H-2).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): δ = 28.3 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 39.0 (CH₂, C-5), 45.6 (CH₂, C-6), 61.1 (CH, C-1), 75.8 (CH, C-4), 79.8 (C_q, COOC(CH₃)₃), 115.3 (CH₂, C-8), 128.2 (CH, C-2), 129.8 (CH, C-7), [135.3/135.6, 136.4] (CH, C-3), 155.4 (C_q, COOC(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3416 (br), 2976 (m), 1690 (s), 1669 (s), 1403 (s), 1170 (s), 1141 (s).

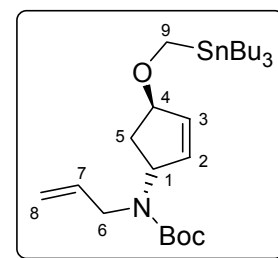
MS (EI, 60 °C) *m/z* (%): 239 ([M⁺], <1), 183 (22), 165 (6), 120 (11), 57 (100).

HR-MS (C₁₃H₂₁NO₃, M⁺): ber. 239.1521, gef. 239.1520.

CHN-Analyse (C₁₃H₂₁NO₃): ber. C 65.25 %, H 8.84 %, N 5.85 %;
gef. C 65.10 %, H 8.87 %, N 5.72 %.

11: Darstellung von Allyl-((1*R*,4*R*)-4-tributylstannanylmethoxy-cyclopent-2-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (19)

Zu einer Lösung von **29** (5.0 g, 20.9 mmol) in THF (60 ml, 0.35 M) wird bei 0 °C KH (1.94 g, 45.9 mmol, 2.2 eq.), Dibenzo-18-Krone-6 (71 mg, 0.2 mmol, 0.5 mol%) und Bu₃SnCH₂I (10.81 g, 25.07 mmol, 1.2 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Nach der Zugabe von ges. NH₄Cl-



Lösung (40 ml) wird mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 1:1) des Rückstandes liefert **19** (10.42 g, 92 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.62$ (*n*Hexan/EtOAc 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$ ($c = 0.85$, EtOH).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): $\delta = 0.89$ (m, 15H, Bu), 1.29 (tq, $J = 7$, 7 Hz, 6H, Bu), 1.45 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.49 (m, 6H, Bu), 1.85 (m, 1H, H-5), 2.13 (m, 1H, H-5), 3.48-3.60 (m, 2H, H-9), 3.62 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-6), 3.68 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-6), 4.44 (m, 1H, H-4), 5.06 (m, 2H, H-8), 5.34 (m, 1H, H-1), 5.77 (m, 1H, H-7), 5.85 (m, 1H, H-3), 6.01 (m, 1H, H-2).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): $\delta = 7.5$ (CH₂, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.6 (CH₃, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 27.1 (CH₂, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 28.3 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 29.0 (CH₂, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 35.1 (CH₂), 45.6 (CH₂, C-6), 58.7 (CH₂, C-9), 61.2 (CH, C-1), 79.5 (C_q, COOC(CH₃)₃), 87.0 (CH), 115.1 (CH₂, C-8), 134.3, 135.8 (CH, C-2, C-3, C-7), 155.3 (C_q, COOC(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2926$ (m), 1695 (s), 1401 (s), 1172 (s), 1141 (s), 1049 (m).

MS (EI, 150 °C) m/z (%): 487 ([M-C₄H₈]⁺, 21), 291 (71), 177 (44), 57 (100).

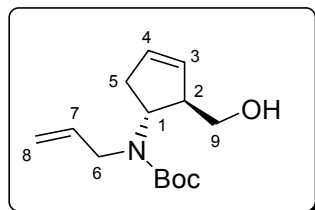
HR-MS (C₂₂H₄₁NO₃Sn, [M-C₄H₈]⁺): ber. 487.2108, gef. 487.2110.

CHN-Analyse (C₂₆H₄₉NO₃Sn):

ber. C 57.58 %, H 9.11 %, N 2.58 %;

gef. C 57.52 %, H 9.04 %, N 2.50 %.

12: Darstellung von Allyl-((1*R*,2*R*)-2-hydroxymethyl-cyclopent-3-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (16c)



19 (10.0 g, 18.40 mmol) wird in THF (260 ml, 0.07 M) gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. *n*BuLi (1.6 M in *n*Hexan, 12.65 ml, 20.24 mmol, 1.1 eq.) wird tropfenweise entlang der kalten Kolbenwand zugegeben, die Reaktionsmischung auf

Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Anschließend wird ges. NH₄Cl-Lösung (100 ml) zugegeben, mit EtOAc (4 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 1:1) des Rückstandes liefert **16c** (3.20 g, 69 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.53 (*n*Hexan/EtOAc 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ (*c* = 0.50, EtOH).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): δ = 1.46 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.48 (m, 1H, H-5), 2.62 (m, 1H, H-5), 2.86 (m, 1H, H-2), 3.31 (bs, 1H, OH), 3.45 (m, 1H, H-9), 3.53-3.71 (m, 2H, H-9, H-6), 3.82 (ddt, *J* = 16, 5, 1 Hz, 1H, H-6), 4.52 (m, 1H, H-1), 5.07 (br d, *J* = 10 Hz, 1H, H-8, *Z*), 5.18 (br d, *J* = 17 Hz, 1H, H-8, *E*), 5.59 (m, 1H, H-3), 5.75 (m, 1H, H-4), 5.85 (dddd, *J* = 17, 10, 6, 6 Hz, 1H, H-7).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): δ = 28.4 (CH₃, COOC(CH₃)₃), 35.8 (CH₂, C-5), 46.2 (CH₂, C-6), 54.7 (CH, C-2), 58.4 (CH, C-1), 65.0 (CH₂, C-9), 80.3 (C_q, COOC(CH₃)₃), 115.4 (CH₂, C-7), 130.3, 130.5 (CH, C-3, C-4), 135.4 (CH, C-7), 155.2 (C_q, COOC(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3438 (br), 2976 (w), 1690 (s), 1669 (s), 1366 (s), 1140 (m).

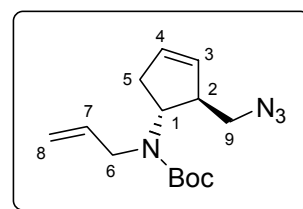
MS (EI, 70 °C) *m/z* (%): 197 ([M⁺-C₄H₈], 41), 179 (37), 122 (50), 57 (100).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$): ber. 197.1052, gef. 197.1055.

CHN-Analyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$): ber. C 66.37 %, H 9.10 %, N 5.57 %;
gef. C 66.02 %, H 9.04 %, N 5.50 %.

13: Darstellung von Allyl-((1*R*,2*S*)-2-azidomethyl-cyclopent-3-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (38)

Zu einer Mischung von **16c** (280 mg, 1.11 mmol) und Triethylamin (0.45 ml, 6.60 mmol, 6 eq.) in CH_2Cl_2 (10 ml, 0.1 M) wird bei 0 °C Methansulfonylchlorid (0.16 ml, 2.20 mmol, 2 eq.) zugetropft und die Reaktionslösung 10 min gerührt. Anschließend wird mit Wasser (5 ml) versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser (5 ml) und ges. NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen. Danach wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Mesylat (368 mg, 100 %) wird in DMF (4 ml, 0.3 M) gelöst, mit NaN_3 (430 mg, 6.6 mmol, 6 eq.) versetzt und die Mischung 14 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird Wasser (4 ml) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 6:1) des Rückstandes liefert **38** (253 mg, 82 %) als farbloses Öl.



$R_f = 0.84$ (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ ($c = 0.74$, EtOH).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 1.45$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.45 (m, 1H, H-5), 2.61 (m, 1H, H-5), 2.96 (m, 1H, H-2), 3.30 (m, 1H, H-9), 3.42 (m, 1H, H-9), 3.68-3.87 (m, 2H, H-6), 4.09-4.46 (m, 1H, H-1), 5.05-5.14 (m, 2H, H-8), 5.61 (m, 1H, H-3), 5.74-5.87 (m, 2H, H-7, H-4).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 28.3$ (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 36.3 (CH_2 , C-5), 47.5 (CH_2 , C-6), 49.7 (CH, C-2), 54.4 (CH_2 , C-9), 59.0 (CH, C-1), 79.8 (C_q ,

COOC(CH₃)₃), 115.6 (CH₂, C-7), 130.4, 131.2 (CH, C-3, C-4), 135.3 (CH, C-7), 155.2 (C_q, COOC(CH₃)₃).

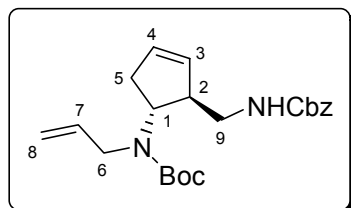
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2977 (w), 2097 (s), 1691 (s), 1366 (m), 1165 (m).

MS (EI) m/z (%): 278 ([M⁺], < 1), 179 (35), 136 (73), 57 (100).

HR-MS (C₁₄H₂₂N₄O₂, M⁺): ber. 278.1743, gef. 278.1752.

CHN-Analyse (C₁₄H₂₂N₄O₂): ber. C 60.41 %, H 7.97 %, N 20.13 %;
gef. C 60.15 %, H 7.89 %, N 20.20 %.

14: Darstellung von Allyl-[(1*R*,2*S*)-2-(benzyloxycarbonylamino-methyl)-cyclopent-3-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (39)



Zu einer Lösung von **38** (160 mg, 0.57 mmol) in THF (8 ml, 0.07 M) wird Triphenylphosphin (181 mg, 0.68 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und die Mischung 13 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird auf RT gekühlt und mit K₂CO₃ (236 mg, 1.71 mmol, 3.0 eq.) und Benzylchlorformiat (0.1 ml, 0.69 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Es wird 3 h bei RT gerührt, Wasser zugegeben und 1 h gerührt, bevor mit EtOAc (15 ml) verdünnt wird. Die Mischung wird mit ges. K₂CO₃-Lösung (10 ml) und ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 7:1) des Rückstandes liefert **39** (176 mg, 80 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.53 (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = -63° (*c* = 0.51, EtOH).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): δ = 1.43 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.42 (m, 1H, H-5), 2.57 (m, 1H, H-5), 2.73-2.98 (m, 2H, H-9), 3.47-3.79 (m, 3H, H-2, H-6), 4.55 (m,

^1H , H-1), 5.03-5.15 (m, 4H, H-8, Cbz), 5.57 (m, 1H, H-3), 5.71-5.83 (m, 2H, H-4, H-7), 7.27-7.39 (m, 5H, Cbz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): δ = 28.2 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 35.8 (CH_2 , C-5), 44.0 (CH_2 , C-9), 46.2 (CH_2 , C-6), 49.9 (CH , C-2), 58.9 (CH , C-1), 66.2 (CH_2 , Cbz), 80.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 115.3 (CH_2 , C-7), 127.8, 128.2, 128.3 (CH , Cbz), 130.5, 130.9 (CH , C-3, C-4), 135.3 (CH , C-7), 136.7 (C_q , Cbz), 155.9 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 156.5 (C_q , Cbz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3336 (br), 2976 (m), 2129 (m), 1723 (s), 1691 (s), 1366 (s), 1249 (s), 1165 (s).

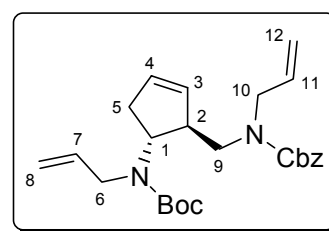
MS (EI, 170 °C) m/z (%): 368 ($[\text{M}^+]$, < 1), 229 (22), 122 (64), 91 (100), 57 (62).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, M^+): ber. 386.2206, gef. 386.2210.

CHN-Analyse ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$): ber. C 68.37 %, H 7.82 %, N 7.25 %;
gef. C 68.35 %, H 7.87 %, N 7.24 %.

15: Darstellung von Allyl-{(1*R*,2*S*)-2-[allyl-(benzyloxycarbonylamino)-methyl]-cyclopent-3-enyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (15a)

Zu einer Lösung von **39** (95 mg, 0.25 mmol) in DMF (2.5 ml, 0.1 M) wird bei 0 °C NaH (60%, 59 mg, 1.5 mmol, 6 eq.) zugegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung vorüber ist wird mit Allylbromid (0.08 ml, 0.74 mmol, 3 eq.) versetzt, die Reaktionsmischung 30 min bei RT gerührt und danach mit



Wasser (3 ml) hydrolysiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit MTBE (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung (*n*Hexan/EtOAc 6:1) des Rückstandes liefert **15a** (92 mg, 86 %) als farbloses Öl.

R_f = 0.80 (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ ($c = 0.85$, EtOH).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 1.43$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.36 (m, 1H, H-5), 2.58 (m, 1H, H-5), 3.00-3.40 (m, 3H, H-1, H-9), 3.53-4.04 (m, 4H, H-6, H-10), 4.42 (m, 1H, H-1), 4.98-5.18 (m, 6H, H-8, H-12, Cbz), 5.60 (m, 1H, H-3), 5.65-5.86 (m, 3H, H-4, H-7, H-11), 7.25-7.37 (m, 5H, Cbz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 28.2$ (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 36.5 (CH_2 , C-5), 48.7 (CH, C-2), 50.1, 50.3, 50.6 (CH_2 , C-6, C-9, C-10), 59.3 (CH, C-1), 67.1 (CH_2 , Cbz), 79.7 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 115.2, 116.5 (CH_2 , C-7, C-11), [127.7, 127.8], 128.3, 129.9 (CH, Cbz), 131.4, 133.3 (CH, C-3, C-4), 133.6, 135.4 (CH, C-7, C-11), 136.6 (C_q , Cbz), 155.2 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 156.0 (C_q , Cbz).

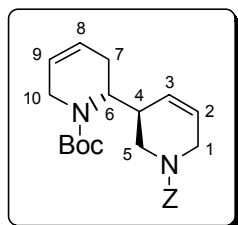
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2976$ (m), 1692 (s), 1365 (s), 1238 (s), 1165 (s), 916 (m).

MS (EI, 180 °C) m/z (%): 426 ($[\text{M}^+]$, < 1), 269 (25), 160 (37), 122 (54), 91 (100), 57 (53).

HR-MS ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$, M^+): ber. 426.2519, gef. 426.2521.

CHN-Analyse ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$): ber. C 70.39 %, H 8.03 %, N 6.57 %;
gef. C 70.27 %, H 7.96 %, N 6.45 %.

16: Darstellung von (2*R*,3'*S*)-3,6,3',6'-Tetrahydro-2*H*,2'*H*-[2,3]bipyridinyl-1,1'-dicarbonsäure-1'-benzylester-1-*tert*-butylester (14a)



Zu einer Lösung des Triens **15a** (167 mg, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) wird $(\text{IHMe})_3(\text{PCy}_3)\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (4 mg, 1 mol %) zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 6:1), und man erhält

14a (124 mg, 80 %) in Form eines farblosen Waxes.

$R_f = 0.62$ ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ ($c = 0.63$, EtOH).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 1.44$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.18 (m, 1H, H-7), 2.34 (m, 1H, H-7), 2.55 (m, 1H, H-4), 2.85-4.42 (m, 7H, H-1, H-6, H-5, H-10), 5.03-5.30 (m, 2H, Cbz), 5.55-5.84 (m, 4H, H-2, H-3, H-8, H-9), 7.27-7.37 (m, 5H, Cbz).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 25.6$ (CH_2 , C-7), 28.4 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 35.4 (CH , C-4), 39.6, 43.6, 43.9 (CH_2 , C-1, C-6, C-10), 49.2 (CH , C-5), 67.0 (CH_2 , Cbz), 79.8 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 122.5, 124.0, 125.0, 125.7 (CH , C-2, C-3, C-8, C-9), 126.9, [127.8, 127.9], 128.4 (CH , Cbz), 136.7 (C_q , Cbz), 154.8 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 155.4 (C_q , Cbz).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (m), 1691 (s), 1410 (s), 1232 (s), 1168 (s), 1111 (m).

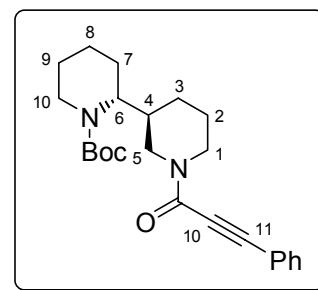
MS (EI, 220 °C) m/z (%): 426 ($[\text{M}^+]$, < 1), 269 (25), 160 (37), 122 (54), 91 (100), 57 (53).

HR-MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, M^+): ber. 398.2207, gef. 398.2216.

CHN-Analyse ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$): ber. C 69.32 %, H 7.59 %, N 7.03 %;
gef. C 69.18 %, H 7.47 %, N 7.30 %.

17: Darstellung von (2*R*,3'*S*)-1'-(3-Phenyl-prop-2-inoyl)-[2,3']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester (13)

Eine Lösung von **14a** (55 mg, 0.138 mmol) in EtOH (1.4 ml, 0.1 M) wird bei RT mit Pd/C (14 mg, 10 mol %) für 14 h hydrogeniert. Anschließend wird der Katalysator durch Filtration (Celite) abgetrennt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in THF (0.7 ml, 0.2M) gelöst, mit K_2CO_3 (57 mg, 0.414 mmol, 3.0 eq.) und Phenylpropiolessäurechlorid (27 mg,



0.166 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird Wasser (1 ml) zugegeben, die Mischung 1 h bei RT gerührt und mit EtOAc (5 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit ges. K_2CO_3 -Lösung (3 ml) und ges. NaCl-Lösung (3 ml) gewaschen und

getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc 3:1). Es resultiert **13** (41 mg, 77 %) als farbloser Feststoff.

$R_f = 0.37$ (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

Smp.: 50-51 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +124^\circ$ ($c = 0.79$, EtOH)

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO, $T = 100^\circ\text{C} < \text{Koaleszenztemperatur}$): $\delta = 1.19$ -1.60 (m, 16H), 1.71-2.07 (m, 4H), 2.52-2.91 (m, 3H, H-10, H-6), 3.91 (m, 2H, H-5), 4.26 (m, 2H, H-1), 7.37-7.57 (m, 5H, Ph).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 19.0, 19.1, 25.2$ (CH_2), 28.4 (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 28.7, 29.0 (CH_2), 34.0, 35.5 (CH , C-4, C-6), 42.0, 47.8 (CH_2 , C-1, C-5), 50.3 (CH_2 , C-10), 79.5 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 81.5, 90.1 (C_q , C-10, C-11), 120.7 (C_q , Ph), [128.4/128.5], [129.8/130.0], 132.3 (CH , Ph), 152.8, 155.0 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, NCOC_8H_5).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (m), 2212 (m), 1684 (s), 1630 (s), 1416 (m), 1168 (s).

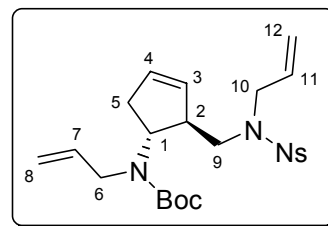
MS (EI, 140 °C) m/z (%): 396 ($[\text{M}^+]$, < 1), 295 (15), 212 (100), 129 (52), 84 (80), 57 (26).

HR-MS ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, M^+): ber. 396.2413, gef. 396.2411.

CHN-Analyse ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$): ber. C 72.70 %, H 8.13 %, N 7.06 %;
gef. C 72.62 %, H 8.23 %, N 7.15 %.

18: Darstellung von Allyl-((1*R*,2*S*)-2-{{allyl-(4-nitrobenzolsulfonyl)-amino]-methyl}-cyclopent-3-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (15b)

Zu einer Lösung von **16c** (3.00 g, 11.8 mmol) in THF (80 ml, 0.15 M) wird Triphenylphosphin (7.77 g, 29.6 mmol, 2.5 eq.) und *N*-Allyl-*p*-nosylamid **22** (3.72 g, 15.4 mmol, 1.3 eq.) zugegeben. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und innerhalb 30 min mit Diisopropylazodicarboxylat (4.80 ml, 23.7 mmol, 2.0 eq.)



versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc 6:1). Es resultiert **15b** (5.37 g, 95 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.67$ (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$ ($c = 0.53$, EtOH).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 1.44$ (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.43 (br dd, $J = 17, 5$ Hz, 1H, H-5), 2.62 (m, 1H, H-5), 3.07-3.26 (m, 3H, H-2, H-9), 3.66-3.95 (m, 4H, H-6, H-10), 4.30 (m, 1H, H-1), 5.07-5.18 (m, 4H, H-8, H-12), 5.50 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, H-7 oder H-11), 5.65 (m, 1H, H-3), 5.75 (m, 1H, H-4), 5.82 (dddd, $J = 17, 11, 6$ Hz, 6 Hz, 1H, H-7 oder H-11), 7.98 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *p*Ns), 8.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *p*Ns).

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): $\delta = 28.3$ (CH_3 , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 36.3 (CH_2 , C-2), 47.7, 48.4, 50.3 (CH_2 , C-6, C-9, C-10), 48.4 (CH, C-5), 59.4 (CH, C-1), 79.8 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 115.7, 119.9 (CH_2 , C-8, C-12), 124.3 (CH_2 , *p*Ns), 128.4 (CH_2 , *p*Ns), 130.8 (CH, C-11), 131.8 (CH, C-3, C-4), 135.3 (CH, C-7), 145.7 (C_q , *p*Ns), 149.9 (C_q , *p*Ns), 155.2 (C_q , $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2977$ (m), 1686 (s), 1531 (s), 1350 (s), 1164 (s), 931 (m), 744 (w).

MS (EI, 180 °C) m/z (%): 376 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 5), 268 (4), 182 (16), 126 (100), 82 (85), 57 (80).

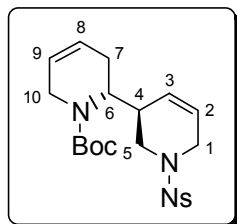
HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]^+$): ber. 376.1331, gef. 376.1337.

CHN-Analyse (C₂₃H₃₁N₃O₆S):

ber. C 57.84 %, H 6.54 %, N 8.80 %;

gef. C 57.69 %, H 6.52 %, N 8.86 %.

19: Darstellung von (2*R*,3'*S*)-1'-(4-Nitrobenzolsulfonyl)-3,6,1',2',3',6'-hexahydro-2*H*-[2,3']bipyridinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester (14b)



Zu einer Lösung des Triens **15b** (5.00 g, 10.47 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) wird (IHMe₃)(PCy₃)Cl₂Ru=CHPh (89 mg, 1 mol %) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölig braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc 6:1), und man erhält

14b (3.86 g, 82 %) als farblosen Feststoff.

R_f = 0.47 (*n*Hexan/EtOAc 3:1).

Smp.: 158-159 °C

Drehwert: [α]_D²⁰ = +67° (*c* = 0.18, EtOH).

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO, T = 100°C < Koaleszenztemperatur): δ = 1.44 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.18 (m, 1H, H-7), 2.27 (m, 1H, H-7), 2.49 (m, 1H, H-4), 2.99 (dd, *J* = 12, 8 Hz, 1H, H-5), 3.34 (dd, *J* = 12, 5 Hz, 1H, H-5), 3.47 (m, 1H, H-10), 3.50 (m, 1H, H-1), 3.63 (dddd, *J* = 17, 2, 2, 2 Hz, 1H, H-1), 3.76 (m, 1H, H-1), 4.08 (m, 1H, H-6), 4.23 (m, 1H, H-10), 5.68-5.81 (m, 4H, H-2, H-3, H-8, H-9), 8.0 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *p*Ns), 8.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *p*Ns).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): δ = [25.6/25.8] (CH₂, C-7), 28.3 (CH₃, COOC(CH₃)₃), [35.1/35.8] (CH, C-4), [39.6/40.8] (CH₂, C-10), 44.8 (CH₂, C-1), 45.4 (CH₂, C-5), [49.1/50.6] (CH, C-6), 80.0 (C_q, COOC(CH₃)₃), 122.4 (CH, C-3, C-8), 123.4 (CH, C-9), 124.2 (CH, *p*Ns), 127.0 (CH, C-2), 128.7 (CH, *p*Ns), 142.4 (C_q, *p*Ns), 150.1 (C_q, *p*Ns), 154.8 (C_q, COOC(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2965 (m), 1686 (s), 1530 (s), 1350 (s), 1168 (s), 1109 (m).

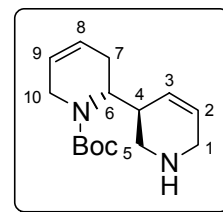
MS (EI, 170 °C) m/z (%): 449 ($[M]^+$, < 1), 376 (5), 182 (16), 126 (98), 82 (98), 57 (100).

HR-MS ($C_{21}H_{27}N_3O_6S$, M^+): ber. 449.1621, gef. 449.1616.

CHN-Analyse ($C_{21}H_{27}N_3O_6S$): ber. C 56.11 %, H 6.05 %, N 9.35 %;
gef. C 55.92 %, H 6.12 %, N 9.30 %.

20: Darstellung von (2*R*,3'*S*)-3,6,1',2',3',6'-hexahydro-2*H*-[2,3']bipyridinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester (40)

14b (1.50 g, 3.34 mmol) und K_2CO_3 (1.85 g, 13.36 mmol, 4 eq.) werden in DMF (30 ml, 0.12 M) suspendiert und die Reaktionsmischung 1 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wird Wasser (15 ml) zugegeben, mit MTBE (15 ml) extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und erneut mit MTBE (2 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen, getrocknet ($NaSO_4$) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Reinigung ($CH_2Cl_2/MeOH$ 1:0-1:1) des Rückstandes liefert **40** (703 mg, 80 %) als hellgelbes Öl.



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (s, 9H), 2.17 (br dd, J = 17,4 Hz, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.68 (br dd, J = 13, 4, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 3H), 3.90 (br s, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.48-5.81 (m, 4H).

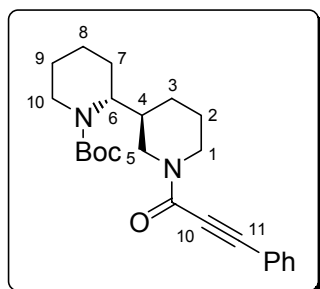
^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$, Rotamerenmischung): δ = 25.6 (CH_2), 28.3 (CH_3), 33.6 (CH), [39.7/40.7] (CH_2), [44.1/44.2] (CH_2), 44.6 (CH_2), [49.4/50.9] (CH), 79.9 (C_q), [122.4/122.7] (CH), [123.2/123.9] (CH), 127.1 (CH), [127.8/128.3] (CH), 155.5 (C_q).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 264 ($[M]^+$, 3), 126 (59), 82 (100), 57 (69).

MS (EI, 70 °C) m/z (%): 449 ($[M]^+$, < 1), 376 (5), 182 (16), 126 (98), 82 (98), 57 (100).

HR-MS ($C_{15}H_{24}N_2O_2$, M^+): ber. 264.1838, gef. 264.1833.

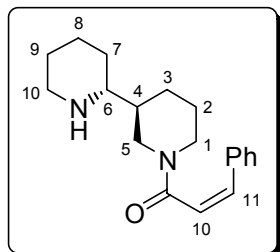
21: Darstellung von (2*R*,3'*S*)-1'-(3-Phenyl-prop-2-inoyl)-[2,3']bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butylester (13)



Eine Lösung von **40** (700 mg, 2.65 mmol) in EtOH (25 ml, 0.1 M) wird bei RT mit Pd/C (270 mg, 10 mol %) für 15 h hydrogeniert. Anschließend wird der Katalysator durch Filtration (Celite) abgetrennt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand (710 mg, 100 %) wird in THF (13 ml, 0.2M) gelöst, mit (1.13 g, 7.95 mmol, 3.0 eq.) und Phenylpropionsäurechlorid (522 mg, 3.18 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Danach wird Wasser (10 ml) zugegeben, die Mischung 1 h bei RT gerührt und mit EtOAc (20 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit ges. K₂CO₃-Lösung (10 ml) und ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Hexan/EtOAc 3:1). Es resultiert **13** (801 mg, 79 %) als farbloser Feststoff.

Die **spektroskopischen Daten** stimmen mit denen in Vorschrift 17 erhaltenen überein.

22: Darstellung von (Z)-1-(2*R*,3'*S*)-[2,3']Bipiperidiny-1'-yl-3-phenyl-propenon [(+)-Astrophylline] (1)



13 (300 mg, 0.78 mmol) wird in CH₂Cl₂ (3.0 ml, 0.26 M) gelöst, tropfenweise bei 0 °C mit TFA (1.2 ml, 4ml/g) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt und das TFA-Salz bei RT mit Lindlar-Katalysator (160 mg, 20 mol %) für 16 h in MeOH (2 ml) hydrogeniert. Danach wird der Katalysator durch Filtration (Celite) entfernt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (3ml) gelöst und mit einer 10 %igen KOH-Lösung (3 ml) für 15 min behandelt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) extrahiert. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/5% Et₂NH). Es resultiert Astrophylline **1** (99 mg, 85 %) als spektroskopisch reines, hellgelbes Öl. Eine

analysenreine und farblose Probe von **1** kann durch Kugelrohrdestillation (170-175 °C, $2 \cdot 10^{-5}$ mbar) erhalten werden (viskoses Öl).

$R_f = 0.59$ (MTBE/5% Et₂NH).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 0.35$, EtOH) (Lit.^[7] $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ ($c =$ unspezifiziert, EtOH)).

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO, T = 100°C < Koaleszenztemperatur): $\delta = 1.11$ -2.24 (m, 12H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.64-2.85 (m, 3H), 3.88-4.22 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-11), 6.60 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 7.23-7.44 (m, 5H, Ph).

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃, Rotamerenmischung): $\delta = [24.6/24.9]$, 26.4, $[26.9/27.1]$, 27.7, $[29.7/30.1]$ (CH₂, C-2, C-3; C-7, C-8, C-9), $[40.9/42.2]$ (CH, C-4), $[42.0/44.1]$, 47.3, 49.8 (CH₂, C-1, C-5, C-10), $[58.5/58.9]$ (CH, C-6), $[123.5/123.9]$ (CH, C-10), 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (CH, Ph), $[132.7/133.2]$ (CH, C-11), $[135.7/135.9]$ (C_q, Ph), 167.4 (C_q, NCOC₈H₇).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3315$ (Br), 2928 (m), 1634 (s), 1614 (s), 1557 (w), 1439 (s), 1260 (m).

MS (EI, 100 °C) m/z (%): 298 ($[M^+]$, 12), 214 (9), 131 (21), 103 (15), 84 (100).

HR-MS (C₁₉H₂₆N₂O, M⁺): ber. 298.2045, gef. 298.2043.

CHN-Analyse (C₁₉H₂₆N₂O): ber. C 76.47 %, H 8.78 %, N 9.39 %;
gef. C 76.55 %, H 8.87 %, N 9.42 %.

9 Literaturverzeichnis und Anmerkungen zu Kapitel III

- [1] Shu, Y.-Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053.
- [2] Übersichtsartikel zur Synthese von gesättigten *N*-Heterocyclen: Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 2862. Mitchinson, A; Nadin, A *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2553.
- [3] Strunz, G. M.; Findlay, J. A. *The Alkaloids* (Ed.: Brossi, A.), Academic Press, New York, **1985**, Vol. 26, pp. 89-174 - Southon, W.; Buckingham, J. *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London, **1989** - Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 491. - Hesse, M. *Alkaloide: Fluch oder Segen der Natur*, Verlag Helvetica Chimica Acta (Zürich), Wiley-VCH (Weinheim), **2000**.
- [4] Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679.
- [5] Rubiralta, M.; Giralt, E.; Diez, A. *Piperidine. Structure, Preparation, Reactivity and Synthetic Applications of Piperidine and Its Derivatives*, Elsevier, Amsterdam, **1991**.
- [6] Übersichtsartikel zur stereoselektiven Synthese von Piperidinderivaten: Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, *13*, 1781. - Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 633. - Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825.
- [7] Lloyd, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *50*, 1761 und 4537.
- [8] *Botanische Jahrbücher für Systematik, Pflanzengeschichte und Pflanzengeographie* (Ed.: Engler, A.), Schweizerbart, Stuttgart, Vol. 36 (Beibl. 80): 19. 1905.
- [9] Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. - Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195.
- [10] Aktuelle Veröffentlichungen zu Tandem-Metathesen (RCM/ROM/RCM): Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291-4298. - Weatherhead, G. S.; Ford, J. G.; Alexanian, E. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1828. - Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 2648. - Stapper, C.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6456.
- [11] Burke, S. D.; Quinn, K. J.; Chen, V. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8626.
- [12] Kishi, Y. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162.
- [13] Anaferin: Stapper, C.; Blechert, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *16*, 2855. - Halosaline: Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179.

- [14] Nicolaou, K. C.; Vega, J. A.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4573.
- [15] Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- [16] Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634.
- [17] Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 448. - Schöpf, C.; Merkel, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *701*, 180.
- [18] Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3165.
- [19] Ernst, M.; Helmchen, G. *Synthesis* **2002**, *14*, 1953.
- [20] Übersichtsartikel zu den Eigenschaften und Anwendungen von Organocupraten: Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Organocopper Reagents: Substitution, Conjugate Addition, Carbo/Metallocupration, and other Reactions* in Organic Reactions (Ed.: Paquette, L. A.), John Wiley and Sons, **1992**, Vol. 41, pp. 135-631 - Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. - Knochel, P.; Perea, J. A.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275.
- [21] Still, W. C.; Mitra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1927. - Bruckner, R.; Priepke, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 278.
- [22] Gerdil, R.; Liu, H.; Bernardineli, G. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 418.
- [23] Übersichtsartikel zur Anwendung von asymmetrischen allylischen Aminierungen und Alkylierungen: Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. - Jörgensen, K. A.; Johannsen, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689.
- [24] Shi, Y.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421.
- [25] Fukuyama, T.; Jow, C.-K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- [26] Liu, W.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7908. - Johnson, C. R.; Bis, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 7287.
- [27] Seyferth, D.; Andrews, S. B. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 151.
- [28] Trost, B. M.; Mao, M. K.-T.; Balkovec, J. M.; Buhlmyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4965.
- [29] Ova, H.; Lastdrager, H. B.; Codee, J. D. C.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *21*, 2370
- [30] Riether, D.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3139.
- [31] Lu, H.; Mariano, P. S.; Lam, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4755.
- [32] Lebreton, J.; Villieras, J.; Robins, R. J.; Vo-Thanh, G.; Girad, S.; Felpin, F.-X. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.
- [33] Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.

- [³⁴] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108.
- [³⁵] Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584.

MARCO SCHAUDT, BOCHUMERSTASSE 25, D-10555 BERLIN

Geburtsort und -datum: Viernheim/Hessen, 8. Dezember 1972

Familienstand: ledig

STUDIUM UND WERDEGANG

Promotion	09 / 99 – 04 / 03	Technischen Universität Berlin, Institut für Chemie der Fakultät II – Mathematik und Naturwissenschaften, Prof. Dr. S. Blechert
Diplomarbeit	01 / 99 – 07 / 99	Technische Universität Darmstadt, Fachbereich Organische Chemie, Prof. Dr. K. Hafner
Chemiestudium	11 / 98 03 / 96 10 / 93	Diplomprüfung Vordiplomprüfung Grundstudium
Zivildienst	08 / 92 – 10 / 93	Arbeiterwohlfahrt
Abitur	05 / 92	Albertus-Magnus-Schule Viernheim

BERUFSPRAXIS

Wissenschaftlicher Mitarbeiter	10 / 99 – 10 / 02	Technische Universität Berlin Institut für Organische Chemie, Mitarbeit in Forschung und Lehre (Assistent)
EDV-Assistent	06 / 97 – 08 / 98	MANPOWER GmbH Personaldienstleistungen Installation und Konfiguration von Netzwerk-Arbeitsstationen in Microsoft Windows Umgebungen

PUBLIKATIONSLISTE

-
1. M. Schaudt, S. Blechert, "Total Synthesis of (+)-Astrophylline", *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2913–2920.
 2. "Application of Ring-closing Metathesis to the Synthesis of Potential Macrocyclic Zinc Metalloprotease Inhibitors", M. Schaudt, S. Blechert; Posterbeitrag, Tag der Chemie – FU Berlin, November **2001**, Berlin.
-

